(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0041294
(43) 공개일자 2020년04월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 495/04 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *G01N 33/58* (2006.01)
G01N 33/68 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 495/04 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7038389
(22) 출원일자(국제) 2018년06월20일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2019년12월26일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/038613
(87) 국제공개번호 WO 2018/237084
국제공개일자 2018년12월27일
(30) 우선권주장
62/523,114 2017년06월21일 미국(US)

(71) 출원인
샤이 테라퓨틱스 엘엘씨
미국 뉴욕주 10528 해리슨 베이트 로드 34
(72) 발명자
하다리, 야론 알.
미국 뉴욕주 10528 해리슨 베이트 로드 34
카르타, 루카
미국 뉴욕주 10530 하츠데일 #씨27 센트랄 애비뉴 300 에스.
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 광장리앤고

전체 청구항 수 : 총 217 항

(54) 발명의 명칭 **암, 염증성 질환, 신경발달질환 및 섬유증 질환의 치료를 위하여 Ras 수퍼패밀리와 상호작용하는 화합물**

(57) 요 약

본 명세서에는 특정 경우에, K-Ras 및 이의 돌연변이체를 비롯한 Ras 수퍼패밀리 단백질의 GTP 결합 도메인에 대한 화합물의 결합을 통한 비정상적인 Ras 수퍼패밀리 신호전달과 연루된 암, 염증성 질환, 신경발달질환 및 섬유증 질환을 치료하기 위한 방법 및 조성물, 및 이러한 조성물의 신규 검정 방법이 제공된다.

(52) CPC특허분류
A61P 25/28 (2018.01)
A61P 29/00 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
G01N 33/58 (2013.01)
G01N 33/68 (2013.01)
G01N 2500/00 (2013.01)

(72) 발명자
슈머츨러, 마이클
미국 코네티컷주 06840 뉴 카나안 밸리 로드 1300
윌리엄스, 테레사 엠.
미국 펜실베이니아주 19438 할리스빌 쉐디 눅 로드 260
레이놀즈, 찰스 에이치.
미국 텍사스주 78730 오스틴 브리틀린스 코트 5824
허치슨, 레베카
미국 뉴욕주 10537 레이크 피크스킬 프레젠트 로드 19

명 세 서

청구범위

청구항 1

Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원의 GTP 결합 도메인에 대해서 10마이크로몰 미만의 결합 친화도(K_d)를 갖는, 화합물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원은 Ras인, 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원은 Rho인, 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원은 Rac인, 화합물.

청구항 5

Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원의 GTP 결합 도메인에 결합하여, 10마이크로몰 미만의 IC_{50} 값으로 상기 Ras 수퍼패밀리의 상기 1종 이상의 구성원을 저해하는, 화합물.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원은 Ras인, 화합물.

청구항 7

제5항에 있어서, 상기 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원은 Rho인, 화합물.

청구항 8

제5항에 있어서, 상기 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원은 Rac인, 화합물.

청구항 9

Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원의 GTP 결합 도메인에 결합하여, 20μM에서 25% 초과의 저해율로 상기 Ras 수퍼패밀리의 상기 1종 이상의 구성원을 저해하는, 화합물.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 화합물은 20μM에서 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99% 초과의 저해율로 상기 Ras 수퍼패밀리의 상기 1종 이상의 구성원을 저해하는, 화합물.

청구항 11

제9항 또는 제10항에 있어서, 상기 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원은 Ras인, 화합물.

청구항 12

제9항 또는 제10항에 있어서, 상기 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원은 Rho인, 화합물.

청구항 13

제9항 또는 제10항에 있어서, 상기 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원은 Rac인, 화합물.

청구항 14

GTP 결합 도메인에 결합하여, Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원의 GTP 결합에 대해서 경쟁하는 1종 이상의 화합물의 능력을 시험하는 방법으로서,

a) Ras 수퍼패밀리 단백질 또는 이의 변이체를 태그화된(tagged) 단백질로서 발현시키는 단계;

b) 상기 1종 이상의 화합물을 상기 태그화된 단백질에 접촉시키고, 그 다음 조합물을 인큐베이션시키는 단계;

c) 표지된-GTP 또는 표지된-GDP를 각각의 단백질-화합물 조합물에 첨가하고, 그 다음 상기 생성된 혼합물을 인큐베이션시키는 단계; 및

d) 결합된 표지된-GTP 또는 결합된 표지된-GDP의 양을 측정하는 단계

를 포함하는, 화합물의 능력을 시험하는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 단계 a)와 단계 b) 사이에, 상기 태그화된 단백질을 리간드 코팅된 단일 또는 멀티 웰 플레이트의 하나 이상의 웰에 첨가하고, 상기 태그화된 단백질을 인큐베이션시키는 단계를 더 포함하는, 화합물의 능력을 시험하는 방법.

청구항 16

제14항 또는 제15항에 있어서, 상기 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원은 Ras인, 화합물의 능력을 시험하는 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 Ras는 DIRAS1; DIRAS2; DIRAS3; ERAS; GEM; HRAS; KRAS; MRAS; NKIRAS1; NKIRAS2; NRAS; RALA; RALB; RAP1A; RAP1B; RAP2A; RAP2B; RAP2C; RASD1; RASD2; RASL10A; RASL10B; RASL11A; RASL11B; RASL12; REM1; REM2; RERG; RERGL; RRAD; RRAS; 또는 RRAS2인, 화합물의 능력을 시험하는 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 Ras는 HRAS, KRAS, NRAS 또는 이의 돌연변이체인, 화합물의 능력을 시험하는 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 Ras는 HRAS 또는 이의 돌연변이체인, 화합물의 능력을 시험하는 방법.

청구항 20

제18항에 있어서, 상기 Ras는 KRAS 또는 이의 돌연변이체인, 화합물의 능력을 시험하는 방법.

청구항 21

제18항에 있어서, 상기 Ras는 NRAS 또는 이의 돌연변이체인, 화합물의 능력을 시험하는 방법.

청구항 22

제20항에 있어서, 상기 Ras 수퍼패밀리 단백질은 KRas G12D 돌연변이체 단백질인, 화합물의 능력을 시험하는 방법.

청구항 23

제20항에 있어서, 상기 Ras 수퍼패밀리 단백질은 KRas G12C 돌연변이체 단백질인, 화합물의 능력을 시험하는 방법.

청구항 24

제20항에 있어서, 상기 Ras 수퍼패밀리 단백질은 KRas 야생형 단백질인, 화합물의 능력을 시험하는 방법.

청구항 25

제20항에 있어서, 상기 Ras 수퍼패밀리 단백질은 KRas Q61H 돌연변이체 단백질인, 화합물의 능력을 시험하는 방법.

청구항 26

제20항에 있어서, 상기 Ras 수퍼패밀리 단백질은 KRas G12D/Q61H 이중 돌연변이체 단백질인, 화합물의 능력을 시험하는 방법.

청구항 27

제20항에 있어서, 상기 Ras 수퍼패밀리 단백질은 KRas G12C/Q61H 이중 돌연변이체 단백질인, 화합물의 능력을 시험하는 방법.

청구항 28

제14항 또는 제15항에 있어서, 상기 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원은 Rho인, 화합물의 능력을 시험하는 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 Rho는 RHOA; RHOB; RHOBTB1; RHOBTB2; RHOBTB3; RHOC; RHOD; RHOF; RHOG; RHOH; RHOJ; RHOQ; RHOU; RHOV; RND1; RND2; RND3; RAC1; RAC2; RAC3; CDC42 또는 이의 돌연변이체인, 화합물의 능력을 시험하는 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 Ras 수퍼패밀리 단백질은 Rho-A 단백질인, 화합물의 능력을 시험하는 방법.

청구항 31

제14항 또는 제15항에 있어서, 상기 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원은 Rac인, 화합물의 능력을 시험하는 방법.

청구항 32

제29항에 있어서, 상기 Rho는 Rac 또는 이의 돌연변이체인, 화합물의 능력을 시험하는 방법.

청구항 33

제31항 또는 제32항에 있어서, 상기 Rac는 RAC1; RAC2; RAC3; RHOG 또는 이의 돌연변이체인, 화합물의 능력을 시험하는 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 Ras 수퍼패밀리 단백질은 Rac-1 단백질인, 화합물의 능력을 시험하는 방법.

청구항 35

제14항 내지 제34항에 있어서, 상기 태그화된 단백질은 His로 태그화된, 화합물의 능력을 시험하는 방법.

청구항 36

제15항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 리간드는 니켈인, 화합물의 능력을 시험하는 방법.

청구항 37

제14항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표지된-GTP는 Cy3-GTP 또는 Cy5-GTP인, 화합물의 능력을 시험하는 방법.

청구항 38

제14항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 완충제는 50mM의 Tris(pH 7.5), 150mM의 NaCl, 1mM의 $MgCl_2$,

및 1mM의 DTT를 포함하는 완충제-I인, 화합물의 능력을 시험하는 방법.

청구항 39

제14항 내지 제38항 중 어느 한 항의 무세포 경쟁 검정(cell-free competition assay)에서 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원의 GTP 결합 도메인에 대한 GTP 결합을 10μM 미만의 IC_{50}으로 저해하는, 화합물.

청구항 40

제14항 내지 제38항 중 어느 한 항의 무세포 경쟁 검정에서 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원의 GTP 결합 도메인에 대한 GTP 결합을 20μM 미만에서 25% 초과의 저해율로 저해하는, 화합물.

청구항 41

제40항에 있어서, 상기 화합물은 20μM에서 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99% 초과의 저해율로 상기 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원을 저해하는, 화합물.

청구항 42

제39항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원은 Ras인, 화합물.

청구항 43

제39항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원은 Rho인, 화합물.

청구항 44

제39항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원은 Rac인, 화합물.

청구항 45

제2항, 제6항, 제11항 및 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Ras는 DIRAS1; DIRAS2; DIRAS3; ERAS; GEM; HRAS; KRAS; MRAS; NKIRAS1; NKIRAS2; NRAS; RALA; RALB; RAP1A; RAP1B; RAP2A; RAP2B; RAP2C; RASD1; RASD2; RASL10A; RASL10B; RASL11A; RASL11B; RASL12; REM1; REM2; RERG; RERGL; RRAD; RRAS; 또는 RRAS2인, 화합물의 능력을 시험하는 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 Ras는 HRAS, KRAS, NRAS 또는 이의 돌연변이체인, 화합물.

청구항 47

제46항에 있어서, 상기 Ras는 HRAS 또는 이의 돌연변이체인, 화합물.

청구항 48

제46항에 있어서, 상기 Ras는 KRAS 또는 이의 돌연변이체인, 화합물.

청구항 49

제46항에 있어서, 상기 Ras는 NRAS 또는 이의 돌연변이체인, 화합물.

청구항 50

제3항, 제7항, 제12항 및 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Rho는 RHOA; RHOB; RHOBTB1; RHOBTB2; RHOBTB3; RHOC; RHOD; RHOF; RHOG; RHOH; RHOJ; RHOQ; RHOU; RHOV; RND1; RND2; RND3; RAC1; RAC2; RAC3; CDC42 또는 이의 돌연변이체인, 화합물.

청구항 51

제3항, 제7항, 제12항 및 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Rho는 Rac인, 화합물.

청구항 52

제4항, 제8항, 제13항, 제44항 및 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Rac는 RAC1; RAC2; RAC3; RHOG 또는 이의 돌연변이체인, 화합물.

청구항 53

Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원의 기능의 저해 방법으로서, 대상체에게 상기 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원의 GTP 결합 도메인에 대해서 10μM 미만의 결합 친화도(K_d)를 갖는 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 저해 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 상기 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원은 Ras인, 저해 방법.

청구항 55

제53항에 있어서, 상기 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원은 Rho인, 저해 방법.

청구항 56

제53항에 있어서, 상기 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원은 Rac인, 저해 방법.

청구항 57

Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원의 기능의 저해 방법으로서, 대상체에게 10μM 미만의 IC_{50} 값으로 상기 Ras 수퍼패밀리의 상기 1종 이상의 구성원을 저해하는 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 저해 방법.

청구항 58

제57항에 있어서, 상기 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원은 Ras인, 저해 방법.

청구항 59

제57항에 있어서, 상기 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원은 Rho인, 저해 방법.

청구항 60

제57항에 있어서, 상기 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원은 Rac인, 저해 방법.

청구항 61

Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원의 기능의 저해 방법으로서, 대상체에게 20μM 이하에서 25% 초과의 저해율로 상기 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원을 저해하는 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 저해 방법.

청구항 62

제61항에 있어서, 상기 화합물은 20μM 이하에서 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99% 초과의 저해율로 상기 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원을 저해하는, 저해 방법.

청구항 63

제61항 또는 제62항에 있어서, 상기 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원은 Ras인, 저해 방법.

청구항 64

제61항 또는 제62항에 있어서, 상기 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원은 Rho인, 저해 방법.

청구항 65

제61항 또는 제62항에 있어서, 상기 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원은 Rac인, 저해 방법.

청구항 66

Ras의 기능의 저해 방법으로서, 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 하나 이상에 10μM 미만의 결합 친화도(K_d)로 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, Ras의 기능의 저해 방법.

청구항 67

Ras의 기능의 저해 방법으로서, 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 하나 이상에 10μM 미만의 결합 친화도(K_d)로 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, Ras의 기능의 저해 방법.

청구항 68

Rho의 기능의 저해 방법으로서, 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 하나 이상에 10μM 미만의 결합 친화도(K_d)로 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, Rho의 기능의 저해 방법.

청구항 69

Rac의 기능의 저해 방법으로서, 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala 13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 또는 Mg202 중 하나 이상에 10μM 미만의 결합 친화도(K_d)로 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, Rac의 기능의 저해 방법.

청구항 70

Ras의 기능의 저해 방법으로서, 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 하나 이상에 결합하여, 10μM 미만의 IC_{50}으로 Ras를 저해하는 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, Ras의 기능의 저해 방법.

청구항 71

Ras의 기능의 저해 방법으로서, 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 하나 이상에 결합하여, 10μM 미만의 IC_{50}으로 Ras를 저해하는 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, Ras의 기능의 저해 방법.

청구항 72

Rho의 기능의 저해 방법으로서, 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 하나 이상에 결합하여, 10μM 미만의 IC_{50}으로 Rho를 저해하는 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, Rho의 기능의 저해 방법.

청구항 73

Rac의 기능의 저해 방법으로서, 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala 13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 또는 Mg202 중 하나 이상에 결합하여, 10μM 미만의 IC_{50}으로 Rac를 저해하는 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, Rac의 기능의 저해 방법.

청구항 74

Ras의 기능의 저해 방법으로서, 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 하나 이상에 결합하여, 20μM에서 50% 초과의 저해율로 Ras를 저해하는 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, Ras의 기능의 저해 방법.

청구항 75

Ras의 기능의 저해 방법으로서, 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 하나 이상에 결합하여, 20μM에서 50% 초과의 저해율로 Ras를 저해하는 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, Ras의 기능의 저해 방법.

청구항 76

Rho의 기능의 저해 방법으로서, 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 하나 이상에 결합하여, 20μM에서 50% 초과의 저해율로 Rho를 저해하는 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, Rho의 기능의 저해 방법.

청구항 77

Rac의 기능의 저해 방법으로서, 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala 13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 또는 Mg202 중 하나 이상에 결합하여, 20μM에서 50% 초과의 저해율로 Rac를 저해하는 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, Rac의 기능의 저해 방법.

청구항 78

제54항, 제58항, 제63항, 제66항, 제70항 및 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Ras는 DIRAS1; DIRAS2; DIRAS3; ERAS; GEM; HRAS; KRAS; MRAS; NKIRAS1; NKIRAS2; NRAS; RALA; RALB; RAP1A; RAP1B; RAP2A; RAP2B; RAP2C; RASD1; RASD2; RASL10A; RASL10B; RASL11A; RASL11B; RASL12; REM1; REM2; RERG; RERGL; RRAD; RRAS; 또는 RRAS2인, 저해 방법.

청구항 79

제78항에 있어서, 상기 Ras는 HRAS, KRAS, NRAS 또는 이의 돌연변이체인, 저해 방법.

청구항 80

제79항에 있어서, 상기 Ras는 HRAS 또는 이의 돌연변이체인, 저해 방법.

청구항 81

제79항에 있어서, 상기 Ras는 KRAS 또는 이의 돌연변이체인, 저해 방법.

청구항 82

제79항에 있어서, 상기 Ras는 NRAS 또는 이의 돌연변이체인, 저해 방법.

청구항 83

제55항, 제59항, 제64항, 제68항, 제72항 및 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Rho는 RHOA; RHOB; RHOBTB1; RHOBTB2; RHOBTB3; RHOC; RHOD; RHOF; RHOG; RHOH; RHOJ; RHOQ; RHOU; RHOV; RND1; RND2; RND3; RAC1; RAC2; RAC3; CDC42 또는 이의 돌연변이체인, 저해 방법.

청구항 84

제83항에 있어서, 상기 Rho는 Rac인, 저해 방법.

청구항 85

제56항, 제60항, 제65항, 제69항, 제73항, 제77항 및 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Rac는 RAC1; RAC2; RAC3; RHOG 또는 이의 돌연변이체인, 저해 방법.

청구항 86

제53항, 제57항 및 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원의 상기 기능을 저해하는 것은 암의 1종 이상의 증상의 치료, 예방 또는 개선인, 저해 방법.

청구항 87

제54항, 제58항, 제63항, 제66항, 제70항, 제74항 및 제78항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, Ras의 상기 기능을 저해하는 것은 암의 1종 이상의 증상의 치료, 예방 또는 개선인, 저해 방법.

청구항 88

제55항, 제59항, 제64항, 제68항, 제72항, 제76항, 제83항 및 제84항 중 어느 한 항에 있어서, Rho의 상기 기능을 저해하는 것은 암의 1종 이상의 증상의 치료, 예방 또는 개선인, 저해 방법.

청구항 89

제56항, 제60항, 제65항, 제69항, 제73항, 제77항, 제84항 또는 제85항 중 어느 한 항에 있어서, Rac의 상기 기능을 저해하는 것은 암의 1종 이상의 증상의 치료, 예방 또는 개선인, 저해 방법.

청구항 90

제86항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 고형 종양인, 저해 방법.

청구항 91

제90항에 있어서, 상기 고형 종양은 간세포 암종, 전립선암, 췌장암, 폐암, 난소암, 결장암, 소장암, 담관암, 자궁내막암, 피부암(흑색종), 자궁경부암, 요로암 또는 교모세포종인, 저해 방법.

청구항 92

제91항에 있어서, 상기 고형 종양은 췌장암인, 저해 방법.

청구항 93

제91항에 있어서, 상기 고형 종양은 결장암인, 저해 방법.

청구항 94

제91항에 있어서, 상기 고형 종양은 소장암인, 저해 방법.

청구항 95

제91항에 있어서, 상기 고형 종양은 담관암인, 저해 방법.

청구항 96

제91항에 있어서, 상기 고형 종양은 자궁내막암인, 저해 방법.

청구항 97

제91항에 있어서, 상기 고형 종양은 폐암인, 저해 방법.

청구항 98

제91항에 있어서, 상기 고형 종양은 피부암인, 저해 방법.

청구항 99

제91항에 있어서, 상기 고형 종양은 자궁경부암인, 저해 방법.

청구항 100

제91항에 있어서, 상기 고형 종양은 요로암인, 저해 방법.

청구항 101

제53항, 제57항 및 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원의 상기 기능을 저해하는 것은 염증성 질환의 1종 이상의 증상의 치료, 예방 또는 개선인, 저해 방법.

청구항 102

제54항, 제58항, 제63항, 제66항, 제70항, 제74항 및 제78항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, Ras의 상기 기능을 저해하는 것은 염증성 질환의 1종 이상의 증상의 치료, 예방 또는 개선인, 저해 방법.

청구항 103

제55항, 제59항, 제64항, 제68항, 제72항, 제76항, 제83항 및 제84항 중 어느 한 항에 있어서, Rho의 상기 기능을 저해하는 것은 염증성 질환의 1종 이상의 증상의 치료, 예방 또는 개선인, 저해 방법.

청구항 104

제56항, 제60항, 제65항, 제69항, 제73항, 제77항, 제84항 및 제85항 중 어느 한 항에 있어서, Rac의 상기 기능을 저해하는 것은 염증성 질환의 1종 이상의 증상의 치료, 예방 또는 개선인, 저해 방법.

청구항 105

제95항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염증성 질환은 위염, 주혈흡충증(schistosomiasis), 담관염, 만성 담낭염, 골반 염증성 질환, 만성 자궁경부염, 골수염, 염증성 장 질환, 역류성 식도염, 바렛 식도(Barrett's esophagus), 방광 염증(방광염), 석면증, 규폐증, 치은염, 편평 태선, 췌장염, 프로테아제 돌연변이, 경화성 태선(lichen planus), 타액선염, 기관지염, 쇼그렌 증후군(Sjogren syndrome) 또는 하시모토 갑상선염(Hashimoto's thyroiditis)인, 저해 방법.

청구항 106

제101항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염증성 질환은 알츠하이머병(Alzheimer's disease: AD), 강직성 척추염, 관절염(골관절염, 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis: RA), 건선성 관절염), 천식, 죽상동맥경화증, 크론병(Crohn's disease), 대장염, 피부염, 게실염, 섬유근육통, 간염, 과민성 장 증후군(irritable bowel syndrome: IBS), 전신 홍반성 루푸스(systemic lupus, erythematous: SLE), 신장염, 파킨슨병, 궤양성 대장염인, 저해 방법.

청구항 107

제106항에 있어서, 상기 염증성 질환은 알츠하이머병(AD)인, 저해 방법.

청구항 108

제106항에 있어서, 상기 염증성 질환은 강직성 척추염인, 저해 방법.

청구항 109

제106항에 있어서, 상기 염증성 질환은 관절염(골관절염, 류마티스 관절염(RA), 건선성 관절염)인, 저해 방법.

청구항 110

제106항에 있어서, 상기 염증성 질환은 천식인, 저해 방법.

청구항 111

제106항에 있어서, 상기 염증성 질환은 죽상동맥경화증인, 저해 방법.

청구항 112

제106항에 있어서, 상기 염증성 질환은 크론병인, 저해 방법.

청구항 113

제106항에 있어서, 상기 염증성 질환은 대장염인, 저해 방법.

청구항 114

제106항에 있어서, 상기 염증성 질환은 피부염인, 저해 방법.

청구항 115

제106항에 있어서, 상기 염증성 질환은 게실염인, 저해 방법.

청구항 116

제106항에 있어서, 상기 염증성 질환은 섬유근육통인, 저해 방법.

청구항 117

제106항에 있어서, 상기 염증성 질환은 간염인, 저해 방법.

청구항 118

제106항에 있어서, 상기 염증성 질환은 과민성 장 증후군(IBS)인, 저해 방법.

청구항 119

제106항에 있어서, 상기 염증성 질환은 전신 루푸스인, 저해 방법.

청구항 120

제106항에 있어서, 상기 염증성 질환은 전신 홍반성 루푸스(SLE)인, 저해 방법.

청구항 121

제106항에 있어서, 상기 염증성 질환은 신장염인, 저해 방법.

청구항 122

제106항에 있어서, 상기 염증성 질환은 파킨슨병인, 저해 방법.

청구항 123

제106항에 있어서, 상기 염증성 질환은 궤양성 대장염인, 저해 방법.

청구항 124

제53항, 제57항 및 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원의 상기 기능을 저해하는 것은 신경발달질환(rasopathy)의 1종 이상의 증상의 치료, 예방 또는 개선인, 저해 방법.

청구항 125

제54항, 제58항, 제63항, 제66항, 제70항, 제74항 및 제78항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, Ras의 상기 기능을 저해하는 것은 신경발달질환을 위한 치료인, 저해 방법.

청구항 126

제55항, 제59항, 제64항, 제68항, 제72항, 제76항, 제83항 및 제84항 중 어느 한 항에 있어서, Rho의 상기 기능을 저해하는 것은 신경발달질환을 위한 치료인, 저해 방법.

청구항 127

제56항, 제60항, 제65항, 제69항, 제73항, 제77항, 제84항 및 제85항 중 어느 한 항에 있어서, Rac의 상기 기능을 저해하는 것은 신경발달질환을 위한 치료인, 저해 방법.

청구항 128

제124항 내지 제127항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신경발달질환은 신경섬유종증 제1형(neurofibromatosis type 1), 누난 증후군(Noonan's syndrome) 또는 코스텔로 증후군(Costello syndrome)인, 저해 방법.

청구항 129

제54항, 제58항, 제63항, 제66항, 제70항, 제74항 및 제78항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, Ras의 상기 기능을 저해하는 것은 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 위한 치료인, 저해 방법.

청구항 130

제53항, 제57항 및 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원의 상기 기능을 저해하는 것은 섬유증 질환(fibrotic disease)의 1종 이상의 증상의 치료, 예방 또는 개선인, 저해 방법.

청구항 131

제54항, 제58항, 제63항, 제66항, 제70항, 제74항 및 제78항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, Ras의 상기 기능을 저해하는 것은 섬유증 질환 1종 이상의 증상의 치료, 예방 또는 개선인, 저해 방법.

청구항 132

제55항, 제59항, 제64항, 제68항, 제72항, 제76항, 제83항 및 제84항 중 어느 한 항에 있어서, Rho의 상기 기능을 저해하는 것은 섬유증 질환의 1종 이상의 증상의 치료, 예방 또는 개선인, 저해 방법.

청구항 133

제56항, 제60항, 제65항, 제69항, 제73항, 제77항, 제84항 및 제85항 중 어느 한 항에 있어서, Rac의 상기 기능을 저해하는 것은 섬유증 질환의 1종 이상의 증상의 치료, 예방 또는 개선인, 저해 방법.

청구항 134

제80항, 제95항, 제118항 및 제124항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원은 Ras인, 저해 방법.

청구항 135

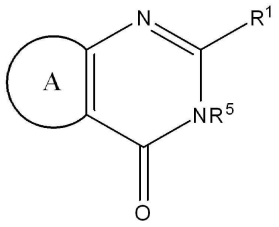
제80항, 제95항, 제118항 및 제124항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원은 Rho인, 저해 방법.

청구항 136

제80항, 제95항, 제118항 및 제124항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원은 Rac인, 저해 방법.

청구항 137

제1항 내지 제13항 및 제39항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 VI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 화합물:



화학식 VI

식 중, R^1은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

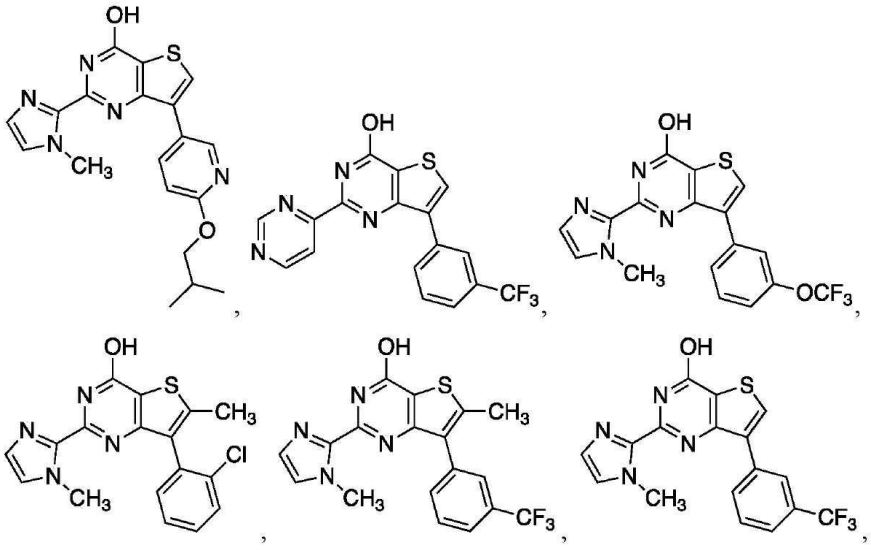
R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

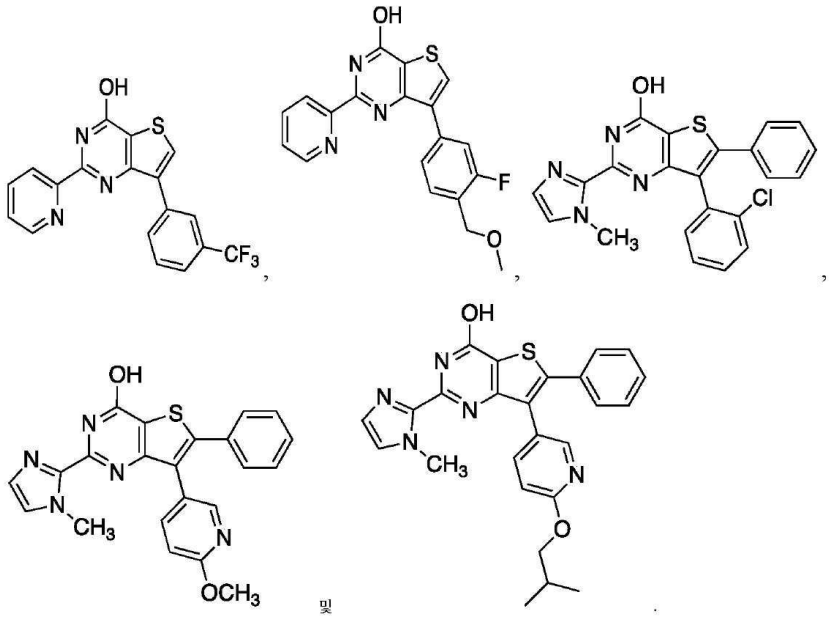
p는 0 내지 2이며; 그리고

A는 치환된 또는 비치환된 5 또는 6원의 아릴, 헤테로아릴, 탄소환식 또는 복소환식 고리이다.

청구항 138

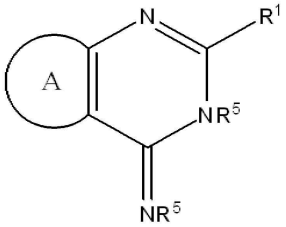
제137항에 있어서, 상기 화학식 VI의 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:



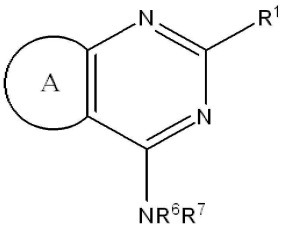


청구항 139

제1항 내지 제13항 및 제39항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 VIIIa 또는 화학식 VIIIb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 화합물:



화학식 VIIIa



화학식 VIIIb

식 중, R^1은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

각각의 R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐로부터 선택되며;

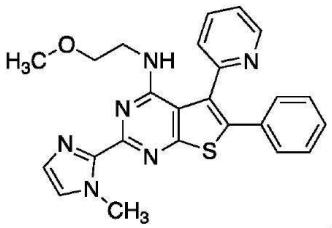
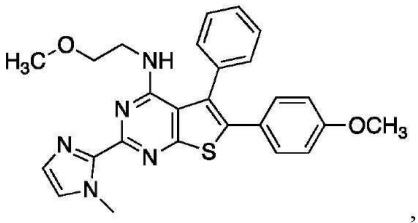
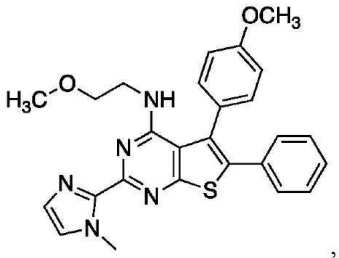
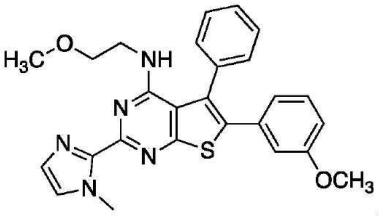
R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

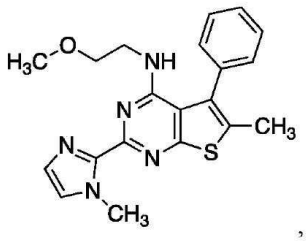
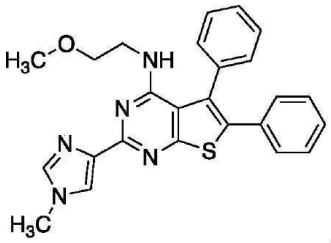
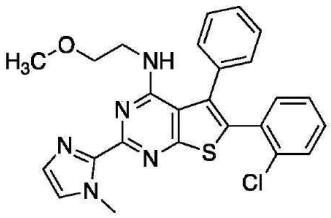
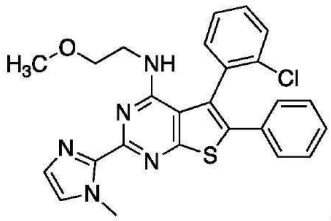
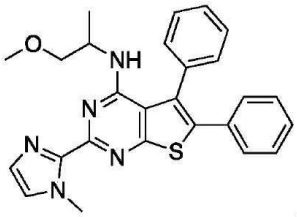
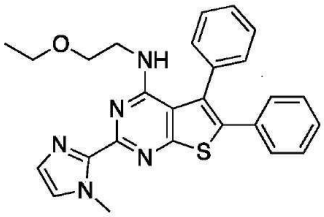
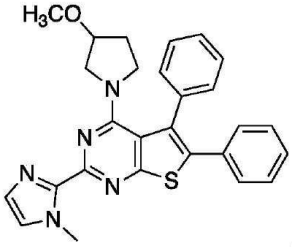
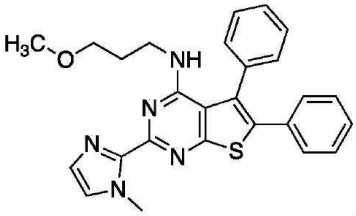
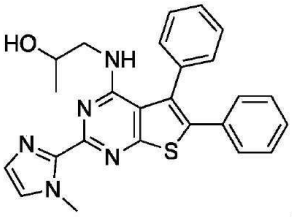
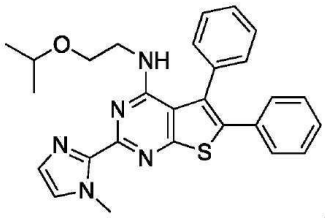
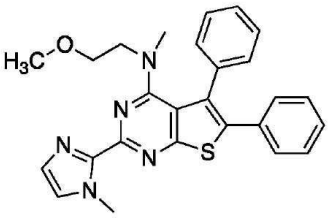
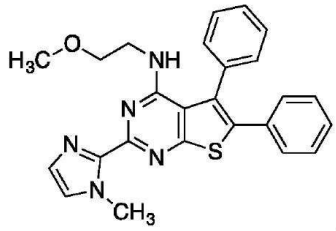
p는 0 내지 2이며; 그리고

A는 치환된 또는 비치환된 5 또는 6원의 아릴, 헤테로아릴, 탄소환식 또는 복소환식 고리이다.

청구항 140

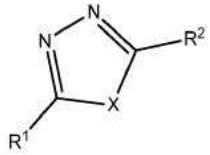
제139항에 있어서, 상기 화학식 VIIIa 또는 화학식 VIIIb의 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:


,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

및

.

청구항 141

제1항 내지 제13항 및 제39항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 화합물:



화학식 I

식 중, R^1 및 R^2는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

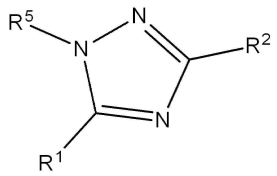
R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

p는 0 내지 2이며; 그리고

X는 O, S 또는 NR^5이다.

청구항 142

제1항 내지 제13항 및 제39항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 화합물:



화학식 II

식 중, R^1 및 R^2는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

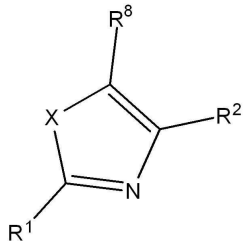
R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

p는 0 내지 2이다.

청구항 143

제1항 내지 제13항 및 제39항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 III의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 화합물:



화학식 III

식 중, $R^{1,}$ R^2 및 R^8은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

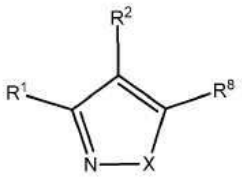
R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

p는 0 내지 2이며; 그리고

X는 O 또는 S이거나; 또는 X는 NR이고, 식 중, R은 그것이 부착되는 5원의 고리 상의 질소에 인접한 탄소 원자 중 하나와 비방향족 고리를 형성한다.

청구항 144

제1항 내지 제13항 및 제39항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 화합물:



화학식 IV

식 중, $R^{1,}$ R^2 및 R^8은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아

르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

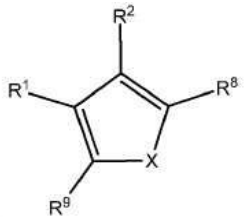
R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

p는 0 내지 2이며; 그리고

X는 O 또는 NR^5이다.

청구항 145

제1항 내지 제13항 및 제39항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 V의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 화합물:



화학식 V

식 중, $R^{1,}$ R^2, R^8 및 R^9는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 식 중, R^2 및 R^8은 합쳐져서 5원의 고리 내의 이들이 부착되는 탄소 원자를 포함하는 환식 고리를 형성하고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

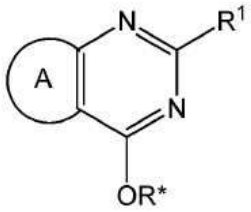
R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

p는 0 내지 2이며; 그리고

X는 O, S 또는 NR^5이다.

청구항 146

제1항 내지 제13항 및 제39항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 VIt의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 화합물:



화학식 VIt

식 중, R^1은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

R^*은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이고;

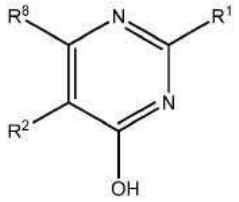
R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

p는 0 내지 2이며; 그리고

A는 치환된 또는 비치환된 5 또는 6원의 아릴, 헤테로아릴, 탄소환식 또는 복소환식 고리이다.

청구항 147

제1항 내지 제13항 및 제39항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 VII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 화합물:



화학식 VII

식 중, R^1, R^2 및 R^8은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

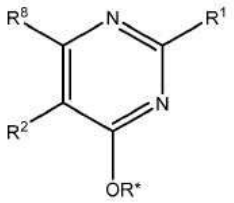
R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

p는 0 내지 2이다.

청구항 148

제1항 내지 제13항 및 제39항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 VIIt의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 화합물:



화학식 VIIt

식 중, R^1, R^2 및 R^8은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

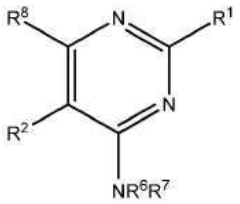
R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

R*은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며,

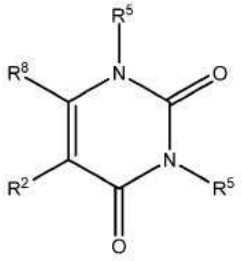
p는 0 내지 2이다.

청구항 149

제1항 내지 제13항 및 제39항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 IXa 또는 화학식 IXb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 화합물:



화학식 IXa



화학식 IXb:

식 중, R^1, R^2 및 R^8은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

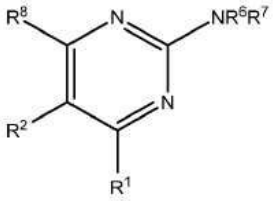
R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

p는 0 내지 2이다.

청구항 150

제1항 내지 제13항 및 제39항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 X의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 화합물:



화학식 X

식 중, R^1, R^2 및 R^8은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아

르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

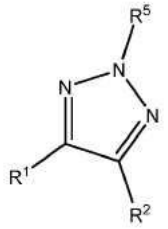
R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

p는 0 내지 2이다.

청구항 151

제1항 내지 제13항 및 제39항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 XI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 화합물:



화학식 XI

식 중, R^1 및 R^2는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

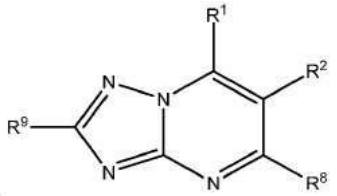
R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

p는 0 내지 2이다.

청구항 152

제1항 내지 제13항 및 제39항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 XII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 화합물:



화학식 XII

식 중, R^1, R^2, R^8 및 R^9는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

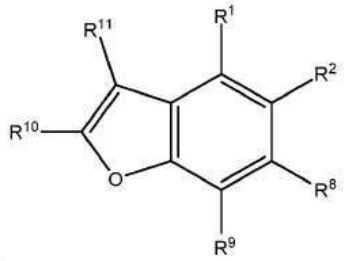
R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

p는 0 내지 2이다.

청구항 153

제1항 내지 제13항 및 제39항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 XIII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 화합물:



화학식 XIII

식 중, R^1, R^2, R^8, R^9, R^{10} 및 R^{11}은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아

르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

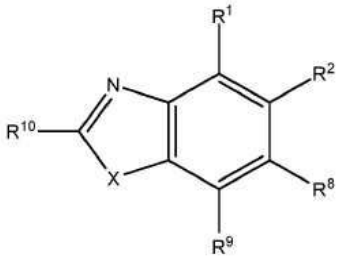
R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

p는 0 내지 2이다.

청구항 154

제1항 내지 제13항 및 제39항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 XIV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 화합물:



화학식 XIV

식 중, R^1, R^2, R^8, R^9 및 R^{10}은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

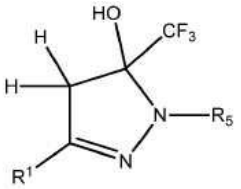
R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

p는 0 내지 2이며; 그리고

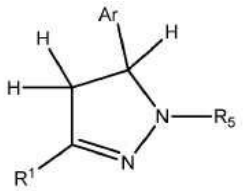
X는 S 또는 NR^5이다.

청구항 155

제1항 내지 제13항 및 제39항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 XVa 또는 화학식 XVb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 화합물:



화학식 XVa



화학식 XVb:

식 중, R^1은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐 또는 헤테로아릴카보닐이며;

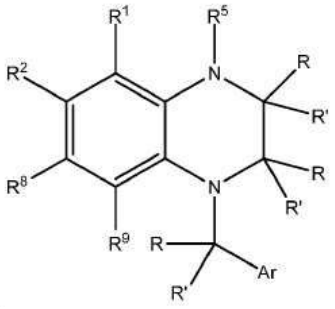
R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

p는 0 내지 2이며; 그리고

Ar은 아릴 또는 헤테로아릴이다.

청구항 156

제1항 내지 제13항 및 제39항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 XVI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 화합물:



화학식 XVI

식 중, R^1, R^2, R^8 및 R^9는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

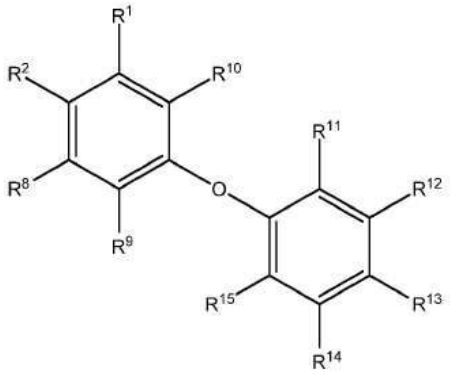
p는 0 내지 2이며;

R 및 R' 각각은 H, 알킬 또는 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

Ar은 아릴 또는 헤테로아릴이다.

청구항 157

제1항 내지 제13항 및 제39항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 XVII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 화합물:



화학식 XVII

식 중, R^1, R^2, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} 및 R^{15}는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

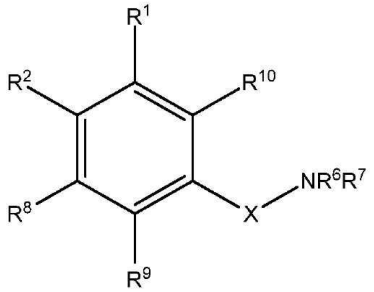
R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식

구조를 형성하고; 그리고

p는 0 내지 2이다.

청구항 158

제1항 내지 제13항 및 제39항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 XVIII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 화합물:



화학식 XVIII

식 중, R^1, R^2, R^8, R^9 및 R^{10}은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

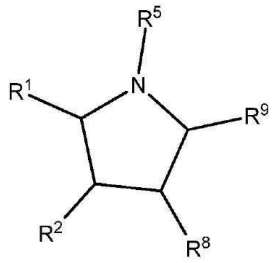
R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

p는 0 내지 2이며; 그리고

X는 $S(O)_p$ 또는 CR_2이고, 식 중 각각의 R은 수소 및 저급 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 159

제1항 내지 제13항 및 제39항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 XIX의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 화합물:



화학식 XIX

식 중, R^1, R^2, R^8 및 R^9는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, 옥소, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

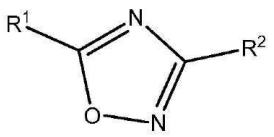
R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 헤테로사이클릴카보닐, 헤테로아릴카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

p는 0 내지 2이다.

청구항 160

제1항 내지 제13항 및 제39항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 XX의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 화합물:



화학식 XX

식 중, R^1 및 R^2는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

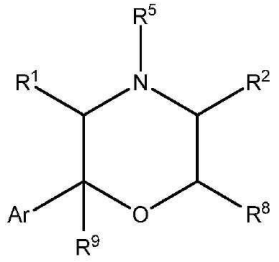
R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

p는 0 내지 2이다.

청구항 161

제1항 내지 제13항 및 제39항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 XXI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 화합물:



화학식 XXI

식 중, R^1, R^2 및 R^8은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^9는 H 또는 알킬이며;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

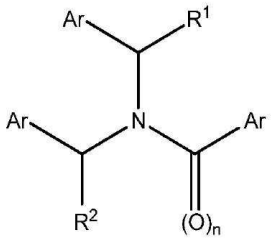
R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

p는 0 내지 2이며; 그리고

Ar은 아릴 또는 헤테로아릴이다.

청구항 162

제1항 내지 제13항 및 제39항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 XXII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 화합물:



화학식 XXII

식 중, R^1 및 R^2는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

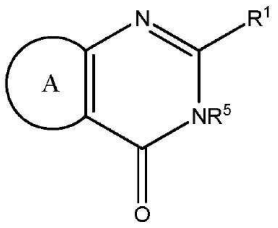
n은 0 또는 1이고;

p는 0 내지 2이며; 그리고

각각의 Ar은 아릴 또는 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 163

제14항 내지 제38항 및 제53항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 VI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 방법:



화학식 VI

식 중, R^1은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설

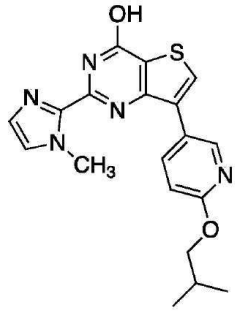
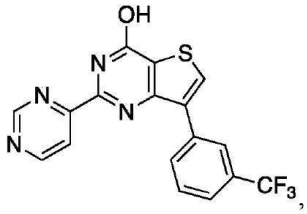
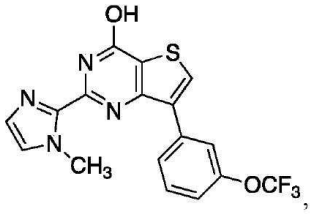
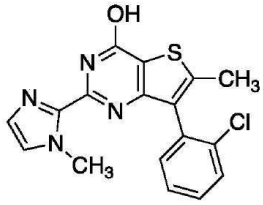
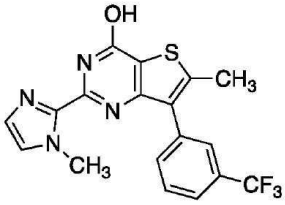
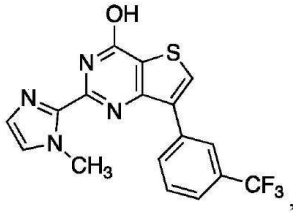
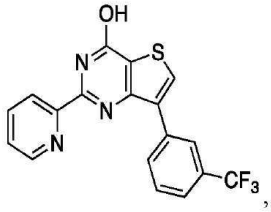
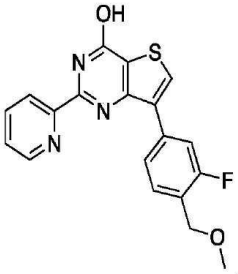
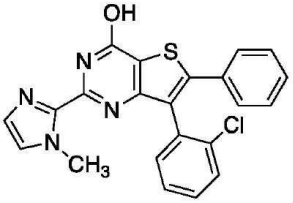
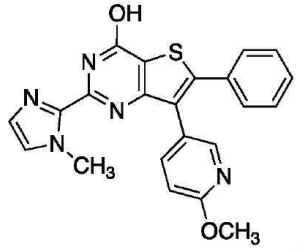
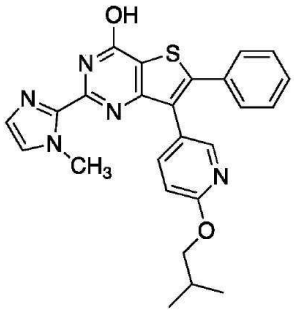
폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

p는 0 내지 2이며; 그리고

A는 치환된 또는 비치환된 5 또는 6원의 아릴, 헤테로아릴, 탄소환식 또는 복소환식 고리이다.

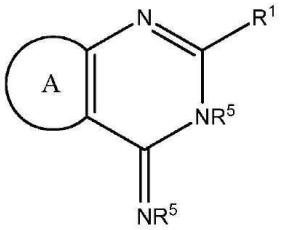
청구항 164

제163항에 있어서, 상기 화학식 VI의 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법:

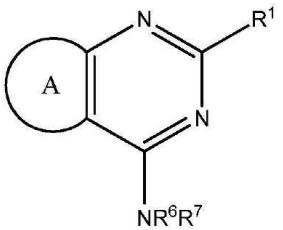

,

,

,

,

,

,

,

,

,

및

.

청구항 165

제14항 내지 제38항 및 제53항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 VIIIa 또는 화학식 VIIIb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 방법:



화학식 VIIIa



화학식 VIIIb

식 중, R^1은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

각각의 R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐로부터 선택되며;

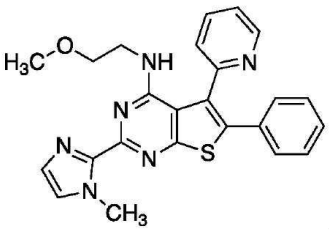
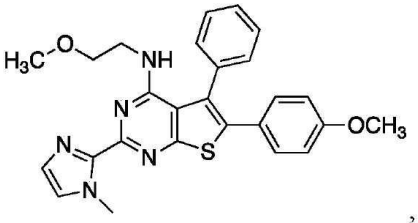
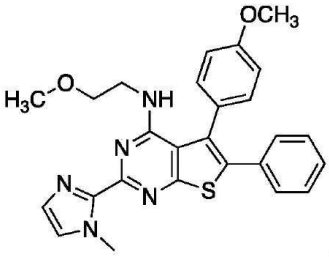
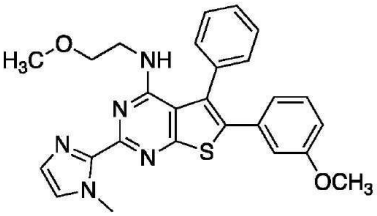
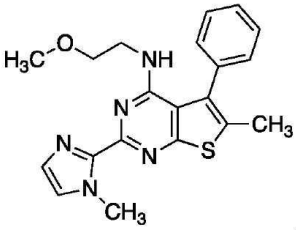
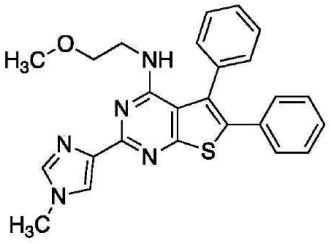
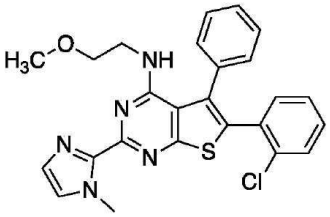
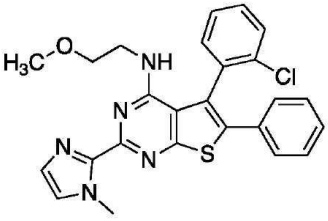
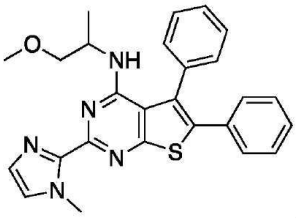
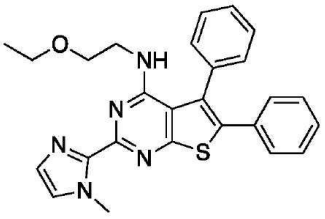
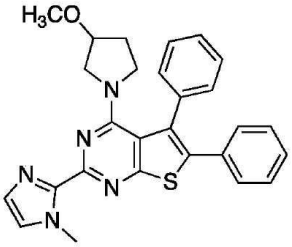
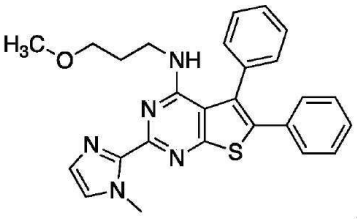
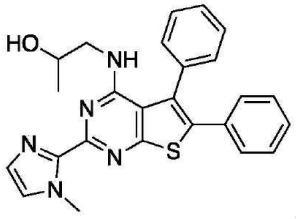
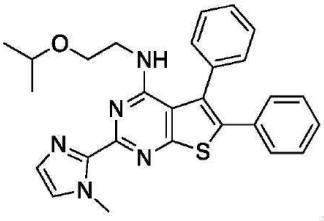
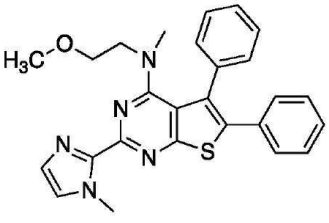
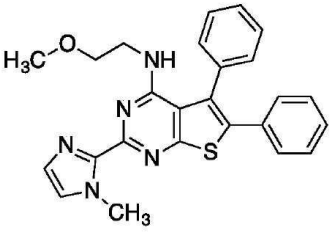
R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

p는 0 내지 2이며; 그리고

A는 치환된 또는 비치환된 5 또는 6원의 아릴, 헤테로아릴, 탄소환식 또는 복소환식 고리이다.

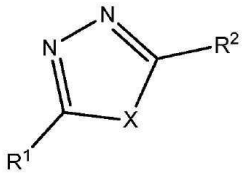
청구항 166

제165항에 있어서, 상기 화학식 VIIIa 또는 화학식 VIIIb의 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

및

.

청구항 167

제14항 내지 제38항 및 제53항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 방법:



화학식 I

식 중, R^1 및 R^2는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

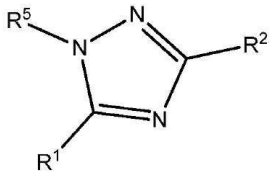
R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

p는 0 내지 2이며; 그리고

X는 O, S 또는 NR^5이다.

청구항 168

제14항 내지 제38항 및 제53항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 방법:



화학식 II

식 중, R^1 및 R^2는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

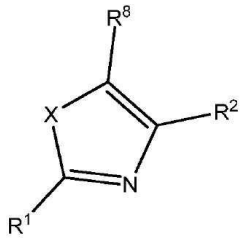
R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

p는 0 내지 2이다.

청구항 169

제14항 내지 제38항 및 제53항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 III의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 방법:



화학식 III

식 중, R^1, R^2 및 R^8은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

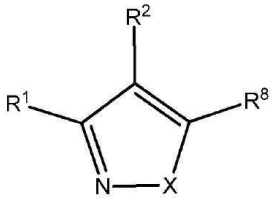
R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

p는 0 내지 2이며; 그리고

X는 O 또는 S이거나; 또는 X는 NR이고, 식 중, R은 그것이 부착되는 5원의 고리 상의 질소에 인접한 탄소 원자 중 하나와 비방향족 고리를 형성한다.

청구항 170

제14항 내지 제38항 및 제53항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 방법:



화학식 IV

식 중, R^1, R^2 및 R^8은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

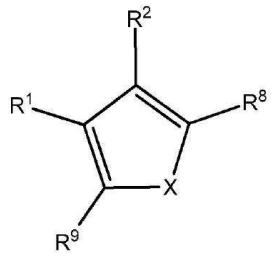
R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

p는 0 내지 2이며; 그리고

X는 O 또는 NR^5이다.

청구항 171

제14항 내지 제38항 및 제53항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 V의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 방법:



화학식 V

식 중, $R^{1,}$ R^2, R^8 및 R^9는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 식 중, R^2 및 R^8은 합쳐져서 5원의 고리 내의 이들이 부착되는 탄소 원자를 포함하는 환식 고리를 형성하고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

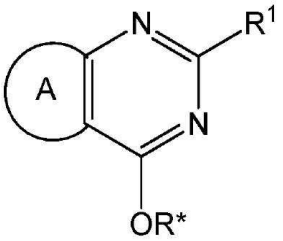
R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

p는 0 내지 2이며; 그리고

X는 O, S 또는 NR^5이다.

청구항 172

제14항 내지 제38항 및 제53항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 VIt의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 방법:



화학식 VIt

식 중, R^1은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

R^*은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이고;

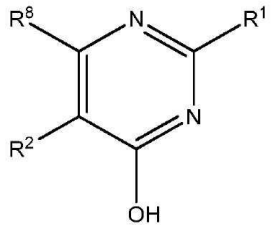
R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

p는 0 내지 2이며; 그리고

A는 치환된 또는 비치환된 5 또는 6원의 아릴, 헤테로아릴, 탄소환식 또는 복소환식 고리이다.

청구항 173

제14항 내지 제38항 및 제53항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 VII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 방법:



화학식 VII

식 중, R^1, R^2 및 R^8은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

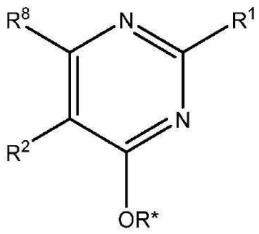
R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

p는 0 내지 2이다.

청구항 174

제14항 내지 제38항 및 제53항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 VIIt의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 방법:



화학식 VIIt

식 중, R^1, R^2 및 R^8은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

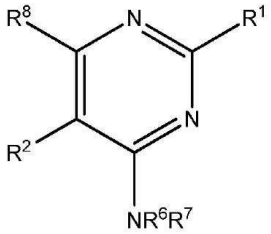
R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

R*은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며,

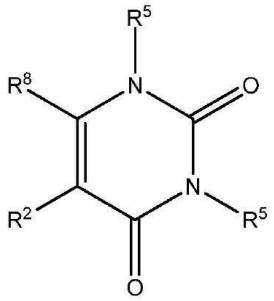
p는 0 내지 2이다.

청구항 175

제14항 내지 제38항 및 제53항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 IXa 또는 화학식 IXb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 방법:



화학식 IXa



화학식 IXb

식 중, R^1, R^2 및 R^8은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

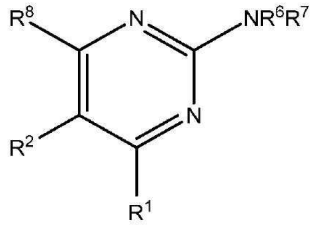
R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

p는 0 내지 2이다.

청구항 176

제14항 내지 제38항 및 제53항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 X의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 방법:



화학식 X

식 중, R^1, R^2 및 R^8은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

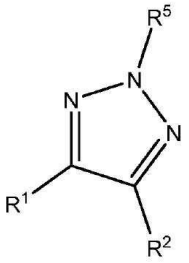
R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

p는 0 내지 2이다.

청구항 177

제14항 내지 제38항 및 제53항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 XI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 방법:



화학식 XI

식 중, R^1 및 R^2는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

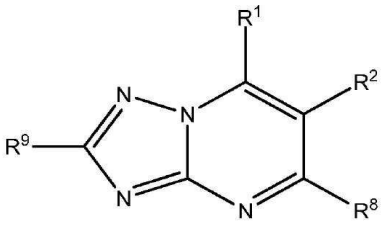
R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

p는 0 내지 2이다.

청구항 178

제14항 내지 제38항 및 제53항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 XII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 방법:



화학식 XII

식 중, R^1, R^2, R^8 및 R^9는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

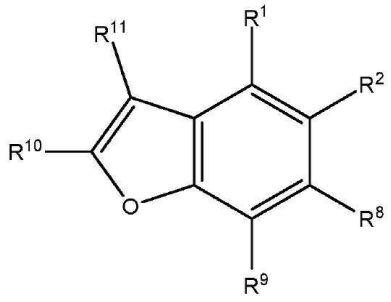
R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

p는 0 내지 2이다.

청구항 179

제14항 내지 제38항 및 제53항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 XIII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 방법:



화학식 XIII

식 중, R^1, R^2, R^8, R^9, R^{10} 및 R^{11}은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

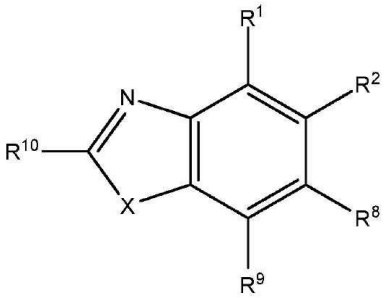
R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

p는 0 내지 2이다.

청구항 180

제14항 내지 제38항 및 제53항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 XIV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 방법:



화학식 XIV

식 중, R^1, R^2, R^8, R^9 및 R^{10}은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할

로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

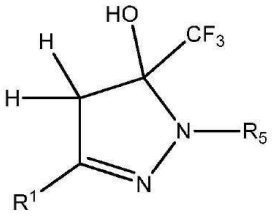
R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

p는 0 내지 2이며; 그리고

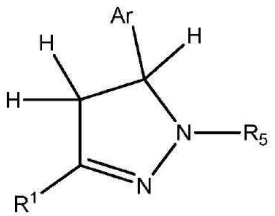
X는 S 또는 NR^5이다.

청구항 181

제14항 내지 제38항 및 제53항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 XVa 또는 화학식 XVb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 방법:



화학식 XVa



화학식 XVb:

식 중, R^1은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐 또는 헤테로아릴카보닐이며;

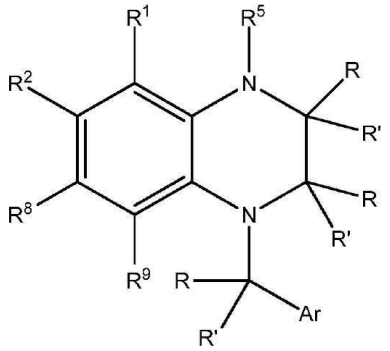
R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

p는 0 내지 2이며; 그리고

Ar은 아릴 또는 헤테로아릴이다.

청구항 182

제14항 내지 제38항 및 제53항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 XVI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 방법:



화학식 XVI

식 중, R^1, R^2, R^8 및 R^9는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

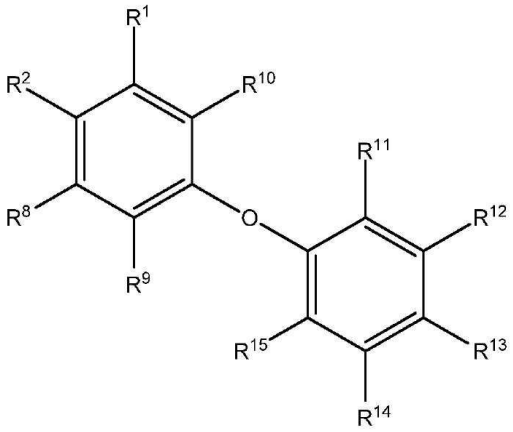
p는 0 내지 2이며;

R 및 R' 각각은 H, 알킬 또는 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

Ar은 아릴 또는 헤테로아릴이다.

청구항 183

제14항 내지 제38항 및 제53항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 XVII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 방법:



화학식 XVII

식 중, R^1, R^2, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} 및 R^{15}는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

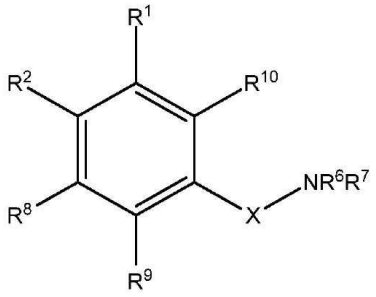
R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

p는 0 내지 2이다.

청구항 184

제14항 내지 제38항 및 제53항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 XVIII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 방법:



화학식 XVIII

식 중, R^1, R^2, R^8, R^9 및 R^{10}은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할

로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

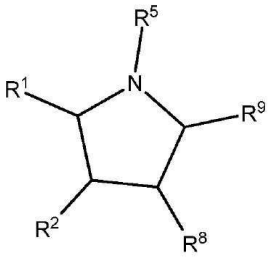
R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

p는 0 내지 2이며; 그리고

X는 $S(O)_p$ 또는 CR_2이고, 식 중 각각의 R은 수소 및 저급 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 185

제14항 내지 제38항 및 제53항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 XIX의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 방법:



화학식 XIX

식 중, R^1, R^2, R^8 및 R^9는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, 옥소, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 헤테로사이클릴카보닐, 헤테로아릴카보닐 또는 아릴카보닐이며;

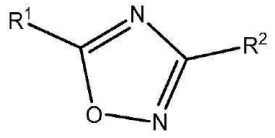
R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설

폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

p는 0 내지 2이다.

청구항 186

제14항 내지 제38항 및 제53항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 XX의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 방법:



화학식 XX

식 중, R^1 및 R^2는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

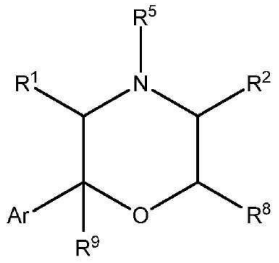
R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

p는 0 내지 2이다.

청구항 187

제14항 내지 제38항 및 제53항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 XXI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 방법:



화학식 XXI

식 중, R^1, R^2 및 R^8은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^9는 H 또는 알킬이며;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

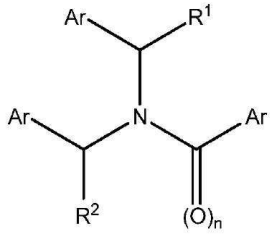
R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

p는 0 내지 2이며; 그리고

Ar은 아릴 또는 헤테로아릴이다.

청구항 188

제14항 내지 제38항 및 제53항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 XXII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 방법:



화학식 XXII

식 중, R^1 및 R^2는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

n은 0 또는 1이고;

p는 0 내지 2이며; 그리고

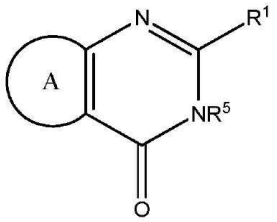
각각의 Ar은 아릴 또는 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 189

제1항 내지 제13항, 제39항 내지 제52항 및 제137항 내지 제162항 중 어느 한 항의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 190

제189항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 VI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 약제학적 조성물:



화학식 VI

식 중, R^1은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

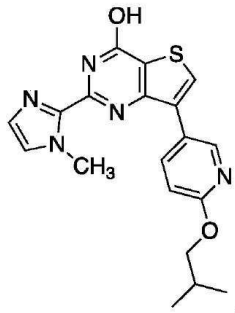
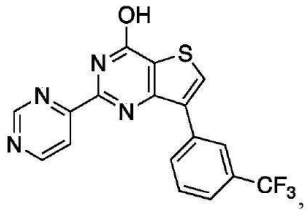
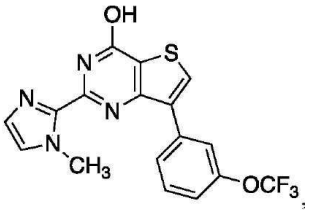
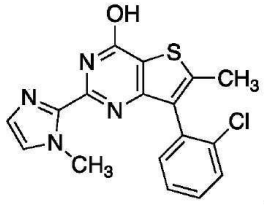
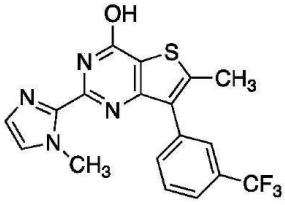
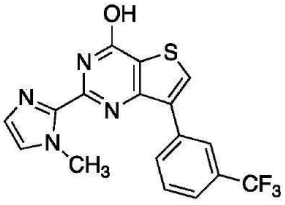
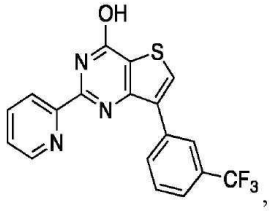
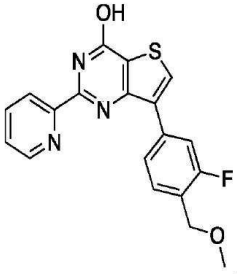
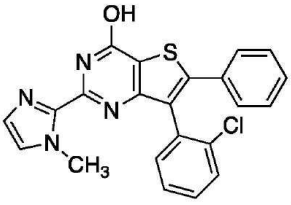
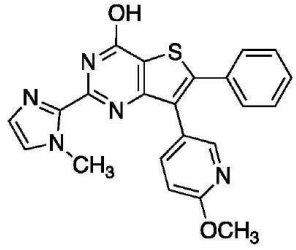
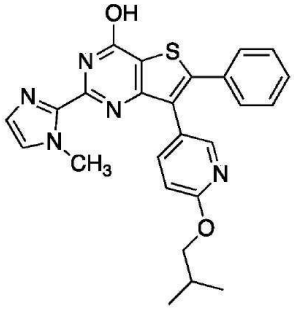
R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

p는 0 내지 2이며; 그리고

A는 치환된 또는 비치환된 5 또는 6원의 아릴, 헤테로아릴, 탄소환식 또는 복소환식 고리이다.

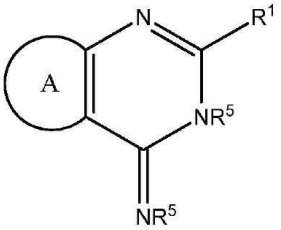
청구항 191

제190항에 있어서, 상기 화학식 VI의 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약제학적 조성물:

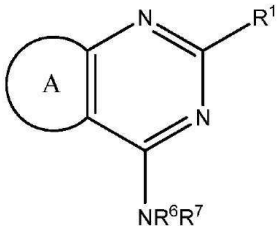

,

,

;

,

,


,

,

,

및

.

청구항 192

제189항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 VIIIa 또는 화학식 VIIIb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 약제학적 조성물:



화학식 VIIIa



화학식 VIIIb

식 중, R^1은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬

카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

각각의 R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐로부터 선택되며;

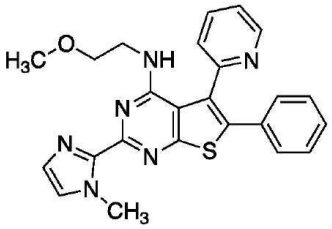
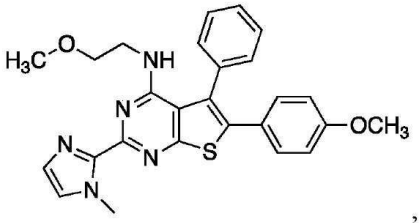
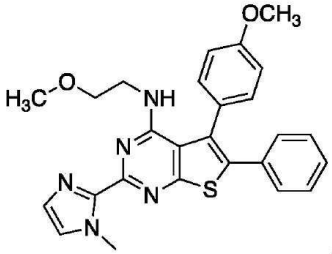
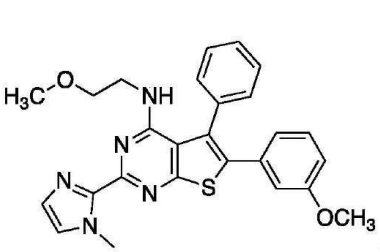
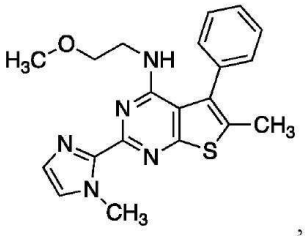
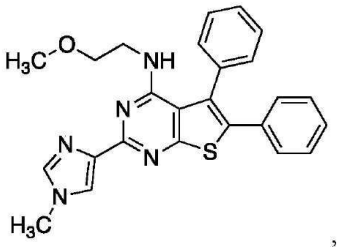
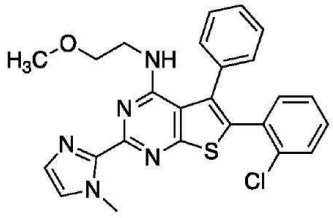
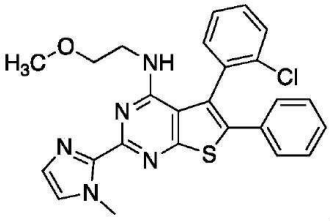
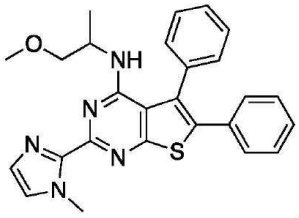
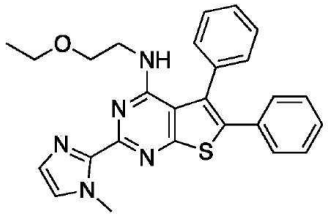
R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

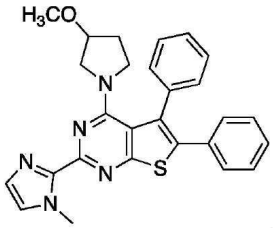
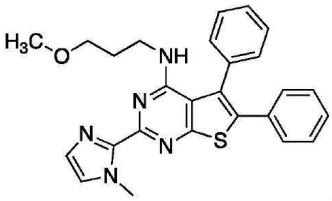
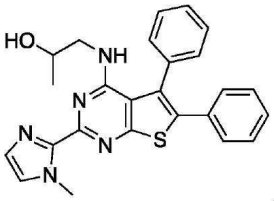
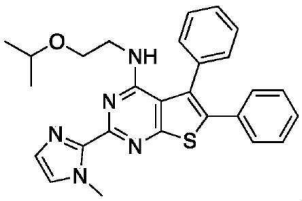
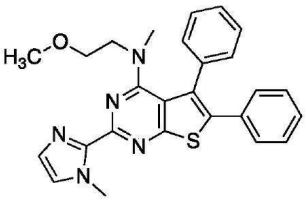
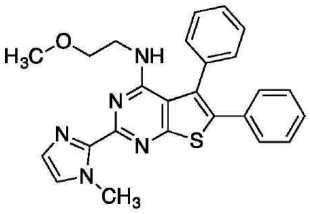
p는 0 내지 2이며; 그리고

A는 치환된 또는 비치환된 5 또는 6원의 아릴, 헤테로아릴, 탄소환식 또는 복소환식 고리이다.

청구항 193

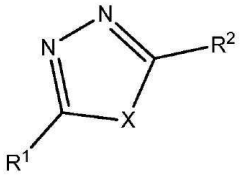
제192항에 있어서, 상기 화학식 VIIIa 또는 화학식 VIIIb의 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약제학적 조성물:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

및

.

청구항 194

제189항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 약제학적 조성물:



화학식 I

식 중, R^1 및 R^2는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

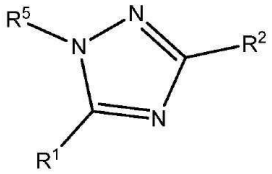
R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

p는 0 내지 2이며; 그리고

X는 O, S 또는 NR^5이다.

청구항 195

제189항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 약제학적 조성물:



화학식 II

식 중, R^1 및 R^2는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

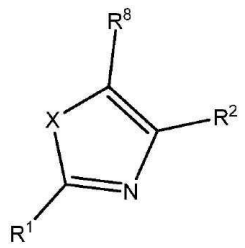
R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

p는 0 내지 2이다.

청구항 196

제189항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 III의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 약제학적 조성물:



화학식 III

식 중, $R^{1,}$ R^2 및 R^8은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬

카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

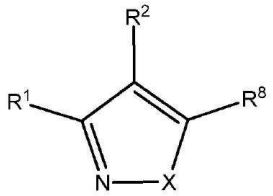
R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

p는 0 내지 2이며; 그리고

X는 O 또는 S이거나; 또는 X는 NR이고, 식 중, R은 그것이 부착되는 5원의 고리 상의 질소에 인접한 탄소 원자 중 하나와 비방향족 고리를 형성한다.

청구항 197

제189항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 약제학적 조성물:



화학식 IV

식 중, R^1, R^2 및 R^8은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

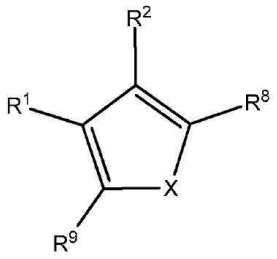
R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

p는 0 내지 2이며; 그리고

X는 O 또는 NR^5이다.

청구항 198

제189항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 V의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 약제학적 조성물:



화학식 V

식 중, $R^{1,}$ R^2, R^8 및 R^9는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; R^2와 R^8은 합쳐져서 5원의 고리 내의 이들이 부착되는 탄소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

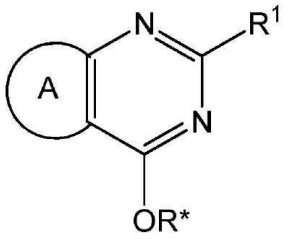
R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

p는 0 내지 2이며; 그리고

X는 O, S 또는 NR^5이다.

청구항 199

제189항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 VIt의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 약제학적 조성물:



화학식 VIt

식 중, R^1은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3,

$C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

R^*은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이고;

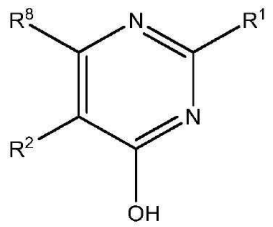
R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

p는 0 내지 2이며; 그리고

A는 치환된 또는 비치환된 5 또는 6원의 아릴, 헤테로아릴, 탄소환식 또는 복소환식 고리이다.

청구항 200

제189항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 VII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 약제학적 조성물:



화학식 VII

식 중, R^1, R^2 및 R^8은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

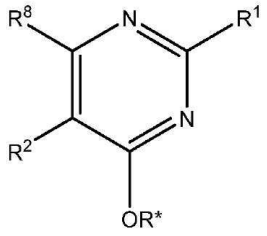
R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

p는 0 내지 2이다.

청구항 201

제189항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 VIIt의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 약제학적 조성물:



화학식 VIIt

식 중, R^1, R^2 및 R^8은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

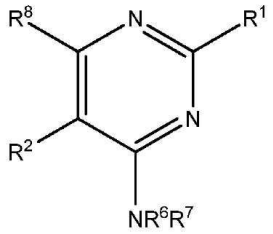
R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

R*은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며,

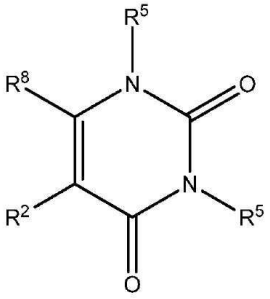
p는 0 내지 2이다.

청구항 202

제189항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 IXa 또는 화학식 IXb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 약제학적 조성물:



화학식 IXa



화학식 IXb

식 중, R^1, R^2 및 R^8은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

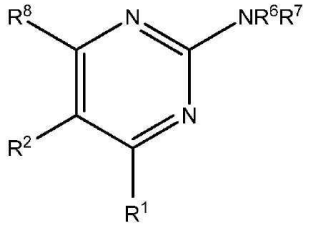
R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

p는 0 내지 2이다.

청구항 203

제189항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 X의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 약제학적 조성물:



화학식 X

식 중, R^1, R^2 및 R^8은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

p는 0 내지 2이다.

청구항 204

제189항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 XI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 약제학적 조성물:

화학식 XI

식 중, R^1 및 R^2는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

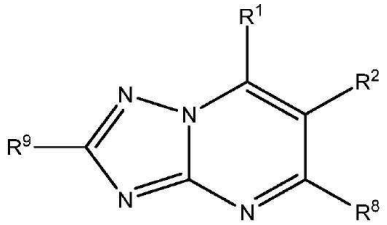
R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

p는 0 내지 2이다.

청구항 205

제189항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 XII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 약제학적 조성물:



화학식 XII

식 중, R^1, R^2, R^8 및 R^9는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

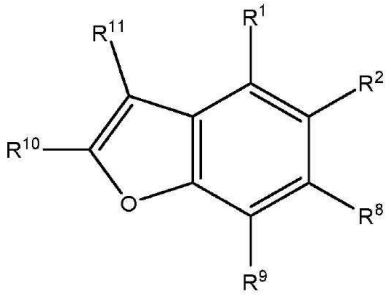
R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

p는 0 내지 2이다.

청구항 206

제189항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 XIII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 약제학적 조성물:



화학식 XIII

식 중, R^1, R^2, R^8, R^9, R^{10} 및 R^{11}은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

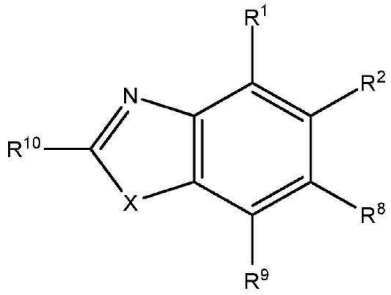
R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

p는 0 내지 2이다.

청구항 207

제189항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 XIV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 약제학적 조성물:



화학식 XIV

식 중, R^1, R^2, R^8, R^9 및 R^{10}은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

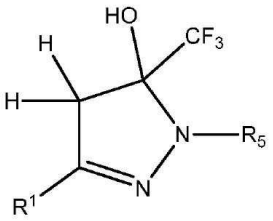
R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

p는 0 내지 2이며; 그리고

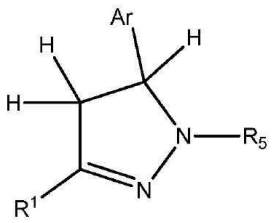
X는 S 또는 NR^5이다.

청구항 208

제189항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 XVa 또는 화학식 XVb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 약제학적 조성물:



화학식 XVa



화학식 XVb

식 중, R^1은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐 또는 헤테로아릴카보닐이며;

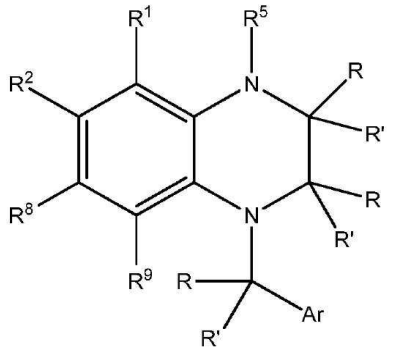
R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

p는 0 내지 2이며; 그리고

Ar은 아릴 또는 헤테로아릴이다.

청구항 209

제189항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 XVI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 약제학적 조성물:



화학식 XVI

식 중, R^1, R^2, R^8 및 R^9는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

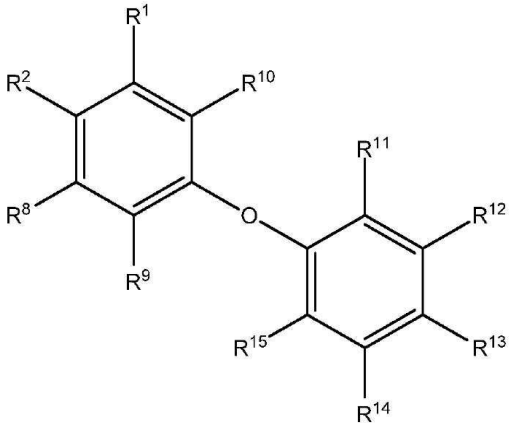
p는 0 내지 2이며;

R 및 R' 각각은 H, 알킬 또는 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

Ar은 아릴 또는 헤테로아릴이다.

청구항 210

제189항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 XVII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 약제학적 조성물:



화학식 XVII

식 중, R^1, R^2, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} 및 R^{15}는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

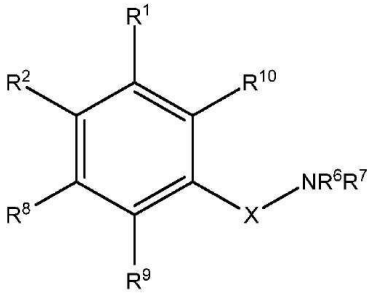
R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

p는 0 내지 2이다.

청구항 211

제189항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 XVIII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인,

약제학적 조성물:



화학식 XVIII

식 중, R^1, R^2, R^8, R^9 및 R^{10}은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

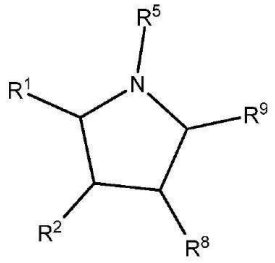
R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

p는 0 내지 2이며; 그리고

X는 $S(O)_p$ 또는 CR_2이고, 식 중 각각의 R은 수소 및 저급 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 212

제189항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 XIX의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 약제학적 조성물:



화학식 XIX

식 중, R^1, R^2, R^8 및 R^9는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, 옥소, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

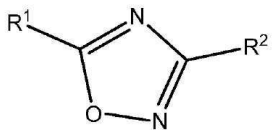
R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 헤테로사이클릴카보닐, 헤테로아릴카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

p는 0 내지 2이다.

청구항 213

제189항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 XX의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 약제학적 조성물:



화학식 XX

식 중, R^1 및 R^2는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

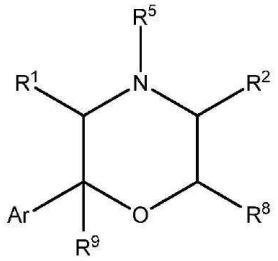
R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

p는 0 내지 2이다.

청구항 214

제189항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 XXI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 약

제학적 조성물:



화학식 XXI

식 중, R^1, R^2 및 R^8은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^9는 H 또는 알킬이며;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

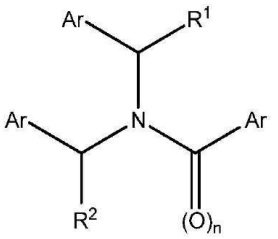
R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

p는 0 내지 2이며; 그리고

Ar은 아릴 또는 헤테로아릴이다.

청구항 215

제189항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 XXII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체인, 약제학적 조성물:



화학식 XXII

식 중, R^1 및 R^2는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

n은 0 또는 1이고;

p는 0 내지 2이며; 그리고

각각의 Ar은 아릴 또는 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 216

치료적 양의 제1항 내지 제13항, 제39항 내지 제52항 및 제137항 내지 제162항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 217

제14항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 완충제는 50mM의 Tris(pH 7.5), 1mM의 $MgCl_2$ 및 1mM의 DTT를 포함하는 완충제-I인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 출원은 미국 가출원 제62/523,114호(출원일: 2017년 6월 21일)의 이익을 주장하며, 이 기초출원은 그 전문이 본 명세서에 참고로 원용된다.

[0002] **기술분야**

[0003] 본 명세서에는 하기 분자의 GTP 결합 도메인에 대한 화합물의 결합을 통해서 단백질의 Ras 수퍼패밀리의 Ras, Rac, Rho 및 Cdc42 구성원을 포함하는 비정상적인 Ras 신호전달로부터 생성된 암, 염증성 질환, 신경발달질환(rasopathy) 및 섬유증 질환을 치료하기 위한 조성물 및 방법이 제공된다.

배 경 기 술

[0004] **암의 병리생물학**

[0005] 암은 주어진 정상 조직으로부터 유래된 비정상적인 세포의 수의 증가, 이러한 비정상적인 세포에 의한 인접한 조직의 침습 또는 악성 세포의 국지적 림프절 및 원위 부위로의 림프 또는 혈액-유래 확산을 주로 특징으로 한다. 임상 데이터 및 분자 생물학 연구는, 암이 특정 조건 하에서 신생물로 진행할 수 있는 미미한 전암성 변화(preneoplastic change)로 시작하는 다단계 과정이다. 신생물 병변은 특히 신생물 세포가 숙주의 면역 감시를 회피하는 조건 하에서 클론에 의해서 발달하고, 침습, 성장, 전이 및 이질성에 대한 능력 증가를 발달시킬 수 있다(Roitt, I., Brostoff, J. and Kale, D., *Immunology*, 17.1-17.12 (3rd ed., Mosby, St. Louis, Mo., 1993)).

[0006] 종양 발달의 다양한 병기는 일반적으로 하기와 같이 기재될 수 있다:

[0007] a) 정상 집단 내의 세포가 증식 경향을 확장시키는 유전자 돌연변이를 유지시키는 경우 종양 발전을 시작한다.

[0008] b) 이러한 유전자 변형된 세포 및 이의 후손(offspring)은 계속 정상적인 것으로 보이지만, 이것은 과도하게 재생성되고, 과형성이라고 지칭되는 병태로 이어진다. 변경된 세포는 또한 이들에 대한 면역계의 반응을 포함하지만 이것으로 제한되지 않는 국지적 세포 및 세포외 환경에서 변화를 유발하는 신호전달 인자 또는 다른 분자를 분비할 수 있다. 결국 이러한 환경적 효과는 변경된 세포의 생존력, 증식 및 추가 돌연변이에 영향을 미칠 수 있다. 약간의 시간(수 개월 또는 수 년) 후에, 이러한 변경된 세포의 매우 작은 분율은 세포 성장의 제어의 후속하는 손실 및 이의 환경에 대한 추가의 잠재적인 효과를 갖는 추가 돌연변이를 유지시킬 수 있다.

[0009] c) 이러한 세포의 후손은 과도하게 증식할 뿐만 아니라 형상 및 배향이 비정상적으로 보인다. 이러한 조직은 이제 형성이상이라고 지칭되는 병태를 나타낸다. 약간의 시간 후에, 하나 이상의 추가 돌연변이는 세포 특성 및 환경에 대한 세포의 효과를 추가로 변경시킬 수 있다.

[0010] d) 영향을 받고, 유전자 변경된 세포는 성장 및 외관에서 훨씬 더 비정상적으로 변한다. 종양 물질이 조직 사이의 임의의 경계를 통해서 침습하지 않은 경우, 그것은 정위치(in situ) 종양이라고 지칭된다. 이러한 종양은 무기한으로 억제되어 유지될 수 있지만, 일부 세포는 훨씬 더 심한 돌연변이를 획득할 수 있다.

[0011] e) 악성 또는 침습성 종양은, 유전자 변화가 종양 물질이 근본적인 조직의 침습을 개시하여 세포를 혈액 또는 림프 내로 확산되게 하는 경우 발생한다. 탈출 세포는 신체 전체에서 새로운 종양 유전자좌를 자리 잡게 할 수 있다(전이).

[0012] 전이는 침습-전이 캐스케이드로 지칭되는 다단계 세포-생물학적 과정의 최종 산물을 나타내는데, 이것은 해부학상으로 동떨어진 기관 부위에 대한 종양 세포의 파종(dissemination) 및 외부 조직 미세환경에 대한 후속 적응을 포함한다. 이러한 사건 각각은 종양 세포 내에서의 유전적 및/또는 후성적 변경의 획득 및 비-신생물 기질 세포의 코옵션(co-option)에 의해서 유래되는데, 이것은 초기 전이성 세포에 거시적인 전이를 생성시키는 데 필요한 특질을 함께 부여한다(Volastyan, S., *et al.*, *Cell*, 2011, vol. 147, 275-292).

[0013] 매우 다양한 암이 신체 전체의 상이한 조직에 영향을 미치는데, 이것은 의학 문헌에 상세하게 기재되어 있다. 암종, 육종 및 림프종을 비롯한, 인간 암의 85%를 초과가 고형 종양이다. 상이한 유형의 고형 종양은 고형 종양을 형성하는 세포의 유형에 대해서 명명된다. 예는 폐, 결장, 직장, 췌장, 전립선, 유방, 뇌 및 장의 암을 포함한다. 다른 인간 종양은 백혈병 및 골수종을 비롯한 면역 세포 및 다른 혈액 세포의 형성에 관여되는 세포로부터 유래된다.

[0014] 암의 발생률은, 일반 집단이 노화됨에 따라서, 새로운 암이 발생함에 따라서, 그리고 취약한 집단이 성장함에 따라서 계속적으로 상승한다. 따라서 암을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용될 수 있는 새로운 방법 및 조성물에 대한 상당한 요구가 존재한다.

[0015] **암의 치료 방법**

[0016] 현재 암 요법은 환자에서 신생물 세포를 근절하기 위해서 수술, 화학요법, 호르몬 요법, 생물학적 요법, 표적 요법, 면역요법 및/또는 방사선 치료를 포함할 수 있다(예를 들어, 문헌[Stockdale, 1998, *Medicine*, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds., Chapter 12, Section IV; and Baudino TA "Targeted Cancer Therapy: The Next Generation of Cancer Treatment", Curr Drug Discov Technol. 2015; 12(1):3-20)] 참고).

[0017] 이러한 요법은 독립적으로 또는 조합으로 사용될 수 있다. 요법의 선택은 암의 이력 및 특징, 환자의 병태 및 그러한 상황 하에서, 고려되는 치료제 및 방법의 예상되는 효능 및 이상 반응에 좌우될 것이다.

[0018] 화학요법과 관련하여, 상이한 암의 치료를 위한 다양한 화학치료제 및 사용 가능한 이러한 작용제의 전달 방법이 존재한다. 대부분의 제1 세대 화학치료제는 종양 특이적이 아니었고, 광범위한 전신 효과를 갖고, 독성이고, 중증 구역, 골수 억제 및 면역 억제를 비롯한 상당하고 종종 위험한 부작용을 유발할 수 있다.

[0019] 추가로, 화학치료제의 조합물의 투여에도 불구하고, 다수의 종양 세포는 화학치료제에 대해서 내성이거나 내성이 된다. 사실, 치료 프로토콜에서 사용되는 특정 화학치료제에 대해서 내성인 세포는, 이러한 작용제가 특정 치료에 사용되는 약물의 기전과 상이한 기전에 의해서 작용하더라도, 보통 다른 약물에 내성인 것으로 증명된다. 이러한 현상은 다제 내성(multidrug resistance)으로 지칭된다. 약물 내성으로 인해서, 다수의 암은 표준 화학요법 치료 프로토콜에 대해서 난치성인 것으로 증명되어 있다.

[0020] 따라서, 암을 치료, 예방 및 관리하기 위한 대안적인 화합물, 조성물 및 방법에 대한 상당한 필요성이

존재한다.

[0021] 추가로, 수술적 절제 및 보조 요법이 양호하게 제한된 원발성 종양을 치유할 수 있지만, 전이성 질환은 이의 전신 특성 및 기존의 치료제에 대한 파종성 종양 세포의 내성으로 인해서 상당히 비치유성이다. 이는, 암으로부터의 사망률의 90% 초과가 이러한 악성 병변이 발생하는 원발성 종양이 아닌, 전이에 기여되는지를 설명한다.

[0022] **염증성 질환의 병리생물학**

[0023] 염증은 유해한 자극, 예컨대, 병원체, 손상된 세포 또는 자극제, 예컨대, 면역 세포, 혈액 및 분자 매개제에 대한 신체 조직의 복잡한 보호적 생물학적 반응이다. 염증의 기능은 세포 손상의 초기 원인을 제거하고, 초기 공격 및 염증성 과정으로부터 손상된 괴사 세포 및 조직을 제거하고, 조직 수선을 시작하는 것이다(Ferrero-Miliani L, Nielsen OH, Andersen PS, Girardin SE; Nielsen; Andersen; Girardin (February 2007) *Clin. Exp. Immunol*. 147).

[0024] 염증은 급성 또는 만성으로 분류된다. 급성 염증은 유해한 자극에 대한 신체의 초기 반응이고, 혈장 및 백혈구(특히 과립구)의 혈액으로부터의 손상된 조직으로의 증가된 이동에 의해서 달성된다. 일련의 생화학적 사건은 손상된 조직 내의 국지적 혈관계, 면역계 및 다양한 세포를 비롯하여, 면역 반응을 전파시키고, 성숙시킨다.

[0025] 만성 염증으로 공지된 연장된 염증은 염증성 과정으로부터의 조직의 동시적인 파괴 및 치유를 특징으로 한다. 그것은 염증 부위에 존재하는 세포, 예컨대, 단핵 세포의 유형의 점진적인 이동으로 이어지고, 사이토카인, 예컨대, TNF-α, IL-6 및 CRP의 전신 농도를 증가시킨다(Petersen, A. M.; Pedersen, B. K. (2005). *J Appl Physiol*. 98 (4): 1154-1162).

[0026] 다수의 단백질이 염증에 관여된다. 이들 중 임의의 것은 정상 기능 및 발현을 손상시키거나 달리 이상조절할 수 있는 유전자 돌연변이에 민감하다.

[0027] **염증성 질환의 치료 방법**

[0028] 소분자 및 생물물질 둘 다가 염증성 질환을 치료하는 데 사용된다. 그러나, 대부분의 치료는 거의 일시적인 처방이다.

[0029] 만성 염증성 질환을 기전적으로 감소시킬 수 있는 치료를 발견하기 위한 명확한 충족되지 않은 의학적 요구가 존재한다.

[0030] **섬유증 질환의 병리생물학**

[0031] 섬유증 또는 반흔 조직을 배치하는 세포외 매트릭스 분자의 축적은 조직 상처의 공통적인 결과이다. 폐 섬유증, 신장 섬유증 및 간 경변증이 일반적인 섬유증 질환인데, 이것은 모두 거대한 충족되지 않은 의학적 요구를 나타낸다(Friedman SL, Sheppard D, Duffield JS, Violette S. Sci Transl Med Jan9;5(167).

[0032] 섬유생성의 기전은 염증성뿐만 아니라 다른 경로를 포함하고, 일반적으로 상피 세포, 섬유모세포, 내피 세포 및 대식세포를 비롯한, 영향을 받은 세포의 액틴 세포골격의 재배치을 포함한다.

[0033] 액틴 필라멘트 어셈블리 및 액토미오신 수축은 세린/트레오닌 카이나제의 Rho-연관된 코일형 코일 형성 단백질 카이나제(ROCK) 패밀리(ROCK1 및 ROCK2)에 의해서 지시되고, 따라서 Rho는 섬유생성과 연관된다.

[0034] 조직 섬유증은 발병률 및 사망률의 선두적인 원인이다. 미국에서 사망의 45%가 섬유증 장애에 기인된다(Wynn TA. "Fibrotic Disease and the TH1/TH2 Paradigm." Nat Rev Immunol 2004 Aug: 4(8): 583-594). 치료는 일반적으로 일시적인 처방이다.

[0035] 특발성 폐 섬유증(Idiopathic pulmonary fibrosis: IPF)는 점진적인 폐 흉터, 짧은 중위 생존 및 제한된 요법 선택을 특징으로 하여, 새로운 약리학적 요법에 대한 거대한 요구를 생성한다. 그것은 폐 상피에 대한 반복적인 환경적인 상해로부터 유발된다고 생각된다.

[0036] **암, 염증성 및 섬유증 질환의 표적 요법**

[0037] 표적 요법은 정밀 의학으로도 지칭되는 것의 초석이며, 질환을 예방, 진단 및 치료하기 위해서 개인의 유전자 및 단백질에 관한 정보를 사용하는 의학의 형태이다. 이러한 요법은 때때로 "분자 표적 약물", "분자 표적 요법", 또는 유사한 이름으로 지칭된다. 이의 발견 과정은 보통 "합리적인 약물 설계"로 지칭된다.

[0038] 특정 종점 또는 세포 기능으로 이어지는 세포 내에서의 분자 간의 일련의 작용이 분자 경로라고 지칭된다.

[0039] 분자 표적 약물은 경로에서 특정 표적 분자 또는 표적 분자의 구조적으로 관련된 세트와 상호작용하고; 따라서 그 경로, 예컨대, 질환 관련 과정의 최종 효과를 조절하고; 따라서 치료 이익을 산출한다.

[0040] 분자 표적 약물은 소분자 또는 생물물질, 보통 항체일 수 있다. 이것은 단독으로 또는 다른 치료제 및 방법과 조합하여 유용할 수 있다.

[0041] 이것은 특정 분자 또는 분자의 관련 세트를 표적으로 하고, 보통 다른 분자와의 상호작용을 최소화하도록 설계되기 때문에, 표적 치료제는 더 적은 부정적인 부작용을 가질 수 있다.

[0042] 표적 암 약물은, 대체로 암의 성장, 진행, 억제 또는 제거의 결여 또는 확산에 관여되는 특정 분자 또는 구조적으로 관련된 분자의 세트(모두 합쳐 "분자 표적")와의 상호작용에 의해서 암의 성장 및 확산을 차단한다. 이러한 분자 표적은 예를 들어, 그리고 비제한적으로, 신호 전달, 유전자 발현 조절, 아포토시스 유도 또는 억제, 혈관신생 저해 또는 면역계 조절을 포함하는 하나 이상의 세포 기능에 관여되는 단백질 또는 유전자를 포함할 수 있다.

[0043] 일부 경우에, 표적 암 치료제의 개발은 암 세포에 존재하지만 정상 세포에는 존재하지 않거나 또는 암 세포에서 보다 풍부하거나 또는 보다 더 높게 자극되는 유전자 또는 단백질을 식별하고(특히 그것이 암 과정에 관여된다고 공지되는 경우), 이어서 그 표적과 상호작용하고, 목적하는 치료 효과와 연관될 작용제를 발견하는 것을 포함한다.

[0044] 표적 암 요법 일반적으로 하기 몇몇 방식으로 표준 암 화학요법과 상이하다:

[0045] a. 표적 요법은 이의 표적(들)과 상호작용하도록 의도적으로 선택 또는 설계되는 반면, 다수의 표준 화학요법은 이것이 일반적으로 세포를 사멸시키는 것으로 발견되었기 때문에 식별되었다.

[0046] b. 표적 요법은 암과 연관되는 특이적 분자 표적에 대해서 작용하도록 의도되는 반면, 대부분의 표준 화학요법은 모든 신속하게 분화하는 정상 세포 및 암성 세포에 작용한다. 그러나, 이것은 또한 소위 오프-타킷 효과인, 다른 분자와의 공지된 그리고 때때로 공지되지 않은 상호작용을 가질 수 있다.

[0047] c. 대부분의 표적 요법은 세포증식억제성(즉, 이것은 종양 세포 증식을 차단함)인 반면, 표준 화학요법 작용제는 보통 세포독성(즉 이것은 종양 세포를 사멸시킴)이다. 그러나, 일부 표적 요법 예컨대, 항체 약물 접합체는 세포독성이다.

[0048] 표적 요법 단클론성 항체(mAbs) 및 표적화 소분자가 염증성 질환의 치료제로서 사용될 것이다(Kotsovilis S, Andreakos E., *방법s Mol Biol.* 2014;1060:37-59). 이것은 단독요법으로서 또는 특히 치료 하에서 질환이 단독의 종래의 기술을 사용하는 요법에 대해서 난치성인 경우 다른 종래의 치료 양상과 조합하여 사용된다.

[0049] 섬유증 장애, 예컨대, 특발성 폐 섬유증, 간 섬유증 및 전신 경화증, 표적 염증성 경로에 대한 일부 치료가 존재한다.

[0050] **Ras GTPase 패밀리**

[0051] 단백질의 Ras 수퍼패밀리는 세포 표면 수용체와 몇몇 세포내 신호전달 캐스케이드 간의 신호 전달인자로서 작용하는 실질적인 아미노산 서열 상동성을 갖는 작은 GTPase이다. 이러한 분자는 세포 생존, 증식, 증식, 운동성 및 세포골격 조직으로서의 이러한 본질적인 세포 기능의 조절에 관여된다(문헌[Karnoub *et al.*, *Nat. Rev. Mol. 세포 Biol.*, 9: 517-531 (2008)] 참고).

[0052] 연구자들은 아미노산 서열 상동성을 상당히 기반으로 하여, Ras 수퍼패밀리의 다수의 서브패밀리를 정의하였다. 이러한 서브패밀리는 보통 그 클래스의 가장 일반적으로 연구된 구성원을 기반으로 약칭 방식으로 지칭된다.

[0053] 실질적인 서열 상동성을 갖는 Ras 수퍼패밀리의 하나의 서브패밀리의 GTP 결합 도메인은 일반적으로 Ras 패밀리 또는 Ras로 지칭된다.

[0054] 3개의 상이한 유전자로부터 발현되는, Ras 단백질의 4개의 아이소폼이 존재한다: H-Ras(하비 육종 바이러스 종양유전자(Harvey sarcoma viral oncogene)), N-Ras(신경모세포종 종양유전자), 및 스플라이스 변이체 K-Ras4A 및 K-Ras4B(키르스텐 육종 바이러스 종양유전자(Kirsten sarcoma viral oncogene))(상기 문헌[Karnoub *et al.*] 참고).

[0055] 실질적인 서열 상동성을 갖는 Ras 수퍼패밀리의 또 다른 서브패밀리의 GTP 결합 도메인은 일반적으로 Rho 패밀리라고 지칭되며, Rho, Rac 및 Cdc42라고 지칭되는 단백질 및 단백질의 군을 포함한다.

[0056] **Ras 기능 및 경로**

[0057] 모든 Ras 아이소폼은 GDP/GTP 결합, GTPase 활성도 및 효과기 상호작용에 대한 책임이 있는 영역 모두에서 서열 동일성을 공유하는데, 이는 기능성 중복을 시사한다. 그러나, 연구는 각각의 Ras 아이소폼이 정상적인 생리학적 과정뿐만 아니라 병원체에서 다른 Ras 단백질과 상이한 고유한 방식으로 기능한다는 것을 명확하게 입증한다 (Quinlan *et al.*, *Future Oncol.*, 5: 105-116 (2009)).

[0058] 각각 GTP 및 GDP의 결합에 의해서 부여되는 '온(on)'과 '오프(off)' 입체배좌 간의 Ras 단백질 주기가 존재한다. 생리학적 조건 하에서, 이러한 두 상태 간의 전이는 GTP 교환 대신에 GDP의 교환을 자극함으로써 Ras 단백질의 활성화를 촉진시키는 구아닌 뉴클레오타이드 교환 인자(guanine nucleotide exchange factor: GEF)에 의해서, 그리고 GDP로의 Ras-매개된 GTP 가수분해를 가속화하는 GTPase-활성화 단백질(GAP)에 의해서 조절된다.

[0059] 몇몇 세포 표면 수용체는 Ras, 예컨대, 수용체 타이로신 카이나제(RTK), 성장 인자 수용체, 사이토카인 수용체 및 인테그린을 활성화시킨다.

[0060] 일단 활성화되면, Ras는 세포 성장, 분화, 증식, 아포토시스 및 이동에 영향을 미치는 "MAPK 경로"(Ras-RAF-MEK-MAPK/ERK 경로로도 지칭됨)의 신호전달을 개시한다. 그것은 또한 포스포이노시타이드 3-카이나제(phosphoinositide 3-kinase: PI3K), Rac1 GEF 및 Ral-구아닌 뉴클레오타이드 해리 자극인자(GDS)를 비롯한 다른 분자 경로와 연관된다.

[0061] MAPK 경로는 카이나제 간의 일련의 상호작용을 통해서 작동한다. "온"으로 Ras에 의해서 활성화되면, 결합된 GTP, 상태, MAPK 카이나제(MAPK3), 예컨대, Raf, MLK 또는 TAK는 MAPK 카이나제, 예컨대, MEK를 인산화 및 활성화시키고, 이어서 이것은 인산화되어 하나 이상의 MAPK, 예컨대, ERK1/2의 활성도를 증가시킨다. PI3K는 몇몇 세포 기능, 예컨대, 생존, 항-아포토틱 주기 및 세포 주기에 중요한 세포내 신호전달을 조절하는 PI3K/AKT/mTOR 경로의 부분이다.

[0062] **Ras 기능이상은 중요한 질환 및 질환 과정과 인과론적으로 연관된다**

[0063] Ras 및 이의 하류 경로, 예컨대, MAPK는 광범위하게 연구되어 왔다. 이것은 특정 암, 염증성 장애, Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애 및 특정 신경발달질환을 비롯한, 다양한 질환과 인과론적으로 연관된다.

[0064] 비정상적인 Ras 활성화, 예컨대, Ras 자체의 돌연변이적 활성화, 하류 신호전달을 통한 야생형 단백질의 과도한 활성화 및 단백질의 활성도를 종결시키는 데 필요한 GAP 기능의 손실에 대한 하나 초과의 구별되는 경로가 존재한다.

[0065] 문헌에서 연간 백 만 건의 사망이 K-Ras 단독의 돌연변이로 인해서 기인된다(Frank McCormick. "K-Ras protein as a drug target." *Journal of Molecular Medicine*_(Berlin) 2016: 94: 253-258).

[0066] Ras는 종양유전자로서 문헌에 자세히 기재되어 있다. Ras 종양유전자는 모델 유기체에서 암을 개시할 수 있다. Ras 활성을 차단하거나 또는 Ras의 특정 돌연변이체 대립유전자를 차단하는 항체의 미세주사 연구; 폐 선암종 또는 췌장암의 마우스 모델에서의 K-Ras의 절제; 및 H-Ras의 절제 모두는 마우스 모델에서 종양 퇴행으로 이어진다.

[0067] 인간 암의 약 30%(Prior IA, Lewis PD, Mattos C. *Cancer Res.* 2012 May 15;72(10):2457-67)는 잔기 G12, G13 및 Q61에서 가장 빈번한 돌연변이를 갖는 돌연변이된 Ras 단백질을 갖는다. 이러한 종양발생 돌연변이는 GTP-결합된 상태에서 Ras의 축적 및 손상된 GTP 가수분해를 초래하는데, 이것은 Ras-의존적 하류 효과기 경로의 증가된 활성화로 이어진다.

[0068] 표 1은 인간 악성 종양의 예시적이지만 배타적이지 않은 목록으로 K-Ras 및 N-Ras 돌연변이의 빈도에 대한 최근의 데이터를 요약한다.

표 1

돌연변이	종양 유형	빈도
K-Ras	췌장	71%
K-Ras	결장	35%
K-Ras	소장	35%
K-Ras	담관	28%
K-Ras	자궁내막	22%
K-Ras	폐	20%
N-Ras	피부(흑색종)	20%
K-Ras	자궁경부	19%
K-Ras	요로	16%

[0069] Stephen AG, Esposito D, Bagni RK, McCormick F. *Cancer Cell*. 2014 Mar 17; 25(3):272-81.

[0070] Ras 돌연변이체 및 일부 경우에 Ras 과활성화는 세포 증식, DNA 면역관문 온전성, 복제 스트레스 관련된 클론성 선택, 아포토시스의 억제, 대사 리프로그래밍(metabolic reprogramming), 자가포식, 미세환경 리모델링, 면역 반응 회피 및 전이성 과정을 비롯한, 광범위한 중요한 암 연관된 과정과 문헌에서 연관된다. 상이한 종양 유형 및 암 발달의 병기에 걸친 이러한 효과의 상세한 기전, 상호의존성 빈도는 포괄적으로 밝혀져야 한다.

[0071] 종양발생 Ras와 문헌에서 연관된 증식 효과는 성장 인자의 전사 상향조절; 성장 인자 수용체 발현의 상향조절; 증식을 촉진시키는 인테그린의 상향조절 및 세포 휴지기와 연관된 것의 하향조절; 세포 주기 도입에 필요한 전사 인자의 상향조절; 세포 주기 이행을 통한 가속화; 항-증식 TGFβ 신호전달의 하향조절; 및 사이클린-의존성 카이나제 저해제의 억제를 포함한다.

[0072] MAPK 신호전달은 KRas 돌연변이체 폐암 세포에서 예정사-리간드 1(programmed death-ligand 1: PD-L1) 발현을 향상시키는 것으로 밝혀졌고, 따라서 Ras 돌연변이는 암에 대한 면역 반응의 억제와 연관된다(Sumimoto et al., *PLOS One* 2016 November 15; DOI:10.1371/journal.pone.0166626). 항-PD-1 및 항-PD-L1 단클론성 항체는 비소세포 폐암을 비롯한 종양에 대해서 임상 활성도를 나타내었다.

[0073] Ras는 또한 광범위한 병리학적 염증성 병태의 원인으로서의 MAPK경로를 통해서 연루된다. ERK1/2에 더하여, MAPK ERK5, c-Jun N-말단 카이나제(JNK) 및 p38 아이소폼은 염증성 반응에 연루되었음이 밝혀져 있다(Huang, *et al.* 2010, *Protein Cell*, 1(3), 218-226).

[0074] Ras는 하기를 비롯한 염증성 질환과 인과론적으로 연관된다: 장애의 가장 일반적인 원인인 류마티스 관절염(Abreu JR, de Launay D, Sanders ME, Grabiec AM, Sande van de MG, Tak PP, Reedquist KA: The Ras guanine nucleotide exchange factor RasGRF1 promotes matrix metalloproteinase-3 production in rheumatoid arthritis synovial tissue. *Arthritis Res Ther.* 2009, 11: R121-10.1186/ar2785)(Hootman JM, Brault MW, Helmick CG, Theis KA, Armour BS. Prevalence and most common causes of disability among adults—United States 2005, *MMWR*, 2009, 58(16):421-6); 죽상동맥경화증(Fonarow G(2003), *Cleve. Clin. J. Med.* 70: 431-434); 염증성 장 질환(inflammatory bowel disease: IBD), 예컨대, 크론병(Crohn's disease)(Ignacio CS, Sandvik AK, Bruland T, Andreu-Ballester JC, *J. Crohns Colitis*, 2017 Mar 16. doi: 10); 궤양성 대장염, 척추관절증, 특발성 폐 섬유증, 청소년 관절염, 건선, 건선성 관절 등.

[0075] Ras는 추정상 자가면역 림프증식 증후군(autoimmune lymphoproliferative syndrome: ALPS) 환자의 하위세트에서 최초로 식별된 비악성 임상적 증후군인 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애와 인과론적으로 연관된다(Katherin Calvo, *et al.* "JMML and RALD (Ras-associated autoimmune leukoproliferative disorder): common genetic etiology yet clinically distinct entities" *Blood*, 2015 Apr 30; 125(18): 2753-2758).

[0076] 비정상적인 Ras 신호전달은 신경섬유종증 제1형, 누난 증후군 및 코스텔로 증후군을 비롯한 신경발달질환의 패

밀리에 인과론적으로 연루된다.

[0077] **요법 분자 표적으로서의 Ras**

[0078] 상기에 언급된 질환의 세포 기반 및 동물 모델에서 Ras 수퍼패밀리 구성원 신호전달과의 간섭이 질환 과정을 조절한다.

[0079] 따라서, Ras 수퍼패밀리 단백질, 및 특히 Ras 및 하류 경로 요소는 표적 치료제의 개발을 위한 이론적인 분자 표적으로서 오랫동안 논의되어 왔다. 이론적으로, 분자는, 그것이 이러한 Ras 신호전달을 방해할 수 있다면, 비정상적인 Ras 신호전달과 연관된 질환에서 치료제로서 작용할 수 있다.

[0080] 이론적으로, 비정상적인 Ras 신호전달을 하향조절하기 위한 기전은 "온" 배치 이외의 GTP에서 유지되는 방식으로 GTP 결합에 관여되는 Ras 신호전달 과정의 하나 이상의 단계를 방해할 수 있다고 인식되었다. 그러나, 이것이 이론에서 개념이었지만, 2가지의 광범위하게 허용되는 발견을 기반으로, 그것은 달성할 수 없는 것으로 과학계에서 오랫동안 받아들여 졌다.

[0081] GTP 및 GDP는 Ras의 GTP 결합 도메인에 1자릿수 내지 2자릿수의 피코몰 친화도로 결합하는 것으로 밝혀졌다.

[0082] GTP의 세포 농도는 이러한 범위를 실질적으로 초과하는 것으로 밝혀졌다.

[0083] Ras GTP 결합 도메인에 대한 GTP 및 GDP의 1자릿수 내지 2자릿수 피코몰 범위의 친화도와 관련된 상당히 허용되는 발견은 Ras와 방사성동위원소표지된 GDP 및 GTP 간의 반응속도론적 및 필터 결합 측정에 의해서 결정되었다(Feuerstein J, Kalbitzer HR, John J, Goody RS, Wittinghofer A. *Eur. J. Biochem.*, 1987 Jan 2, 162(1):49-55; 및 John J, Sohmen R, Feuerstein J, Linke R, Wittinghofer A, Goody RS. *Biochemistry*, 1990 Jun 26, 29(25):6058-65).

[0084] 이러한 발견 및 보통 그것에서의 언급과 일관되게, Ras의 GTP 결합 도메인은 훌륭한 저널 편집물, 리뷰 및 논문에 "언드러거블(undruggable)"이라고 광범위하게 받아들여지고, 보고되어 있다(Papke B, Der CJ., *Science*, 2017 Mar 17, 355(6330):1158-1163; Stephen AG, Esposito D, Bagni RK, McCormick F, *Cancer Cell*, 2014 Mar 17, 25(3):272-81; 및 Ostrem JM, Shokat KM, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2016 Nov, 15(11):771-785).

[0085] 따라서, 표적 Ras 치료제에 관련된 연구는 GTP 결합 부위 이외의 Ras 단백질의 도메인에 초점을 맞춰왔다. 이것은 예를 들어, 원형질막의 내면에 대한 Ras 부착을 방지하는 파네실트랜스퍼라제 저해제(FTI), 및 Ras와 교환인자 SOS 또는 하류 효과기의 상호작용과 경쟁하는 분자를 포함한다.

[0086] 따라서, Ras의 GTP 결합 도메인에 대한 GTP 결합과 경쟁하기 위한 분자는 개발될 수 없다고 생각되었다. 그러나, 그렇게 하는 화합물이 관련 기술 분야에서 요구를 충족시킬 것이다.

[0087] **■ Rho 패밀리 기능 및 경로**

[0088] Ras 수퍼패밀리의 Rho 서브패밀리는 현재 대략 22종의 단백질을 포함하는데, 과학자들은 이들 중 대부분을 Cdc42, Rac 및 Rho로 지칭되는 것을 비롯하여 하위군으로 나뉜다(Boureux A, Vignal E, Faure S, Fort P (2007)."Evolution of the Rho family of ras-like GTPases in eukaryotes". Mol Biol Evol 24 (1): 203-16).

[0089] Rho 서브패밀리의 가장 일반적으로 연구되는 3가지의 구성원은 Cdc42, Rac1, 및 RhoA였다.

[0090] Cdc42 군은 Cdc42, TC10, TCL, Chip 및 Wrch-1을 포함한다.

[0091] Rac 군은 Rac1, Rac2, Rac3 및 RhoG를 포함한다.

[0092] RhoA 군은 RhoA, RhoB, 및 RhoC를 포함한다.

[0093] Cdc42, Rac 또는 Rho 군에 포함되지 않는 다른 Rho 서브패밀리 GTPases는 RhoE/Rnd3, RhoH/TTF, Rif, RhoBTB1, RhoBTB2, Miro-1, Miro-2, RhoD, Rnd1, 및 Rnd2를 포함한다.

[0094] 다른 Ras 수퍼패밀리 단백질과 마찬가지로, 각각 GTP 및 GDP의 결합에 의해서 부여되는 '온'과 '오프' 입체 배와 간의 Rho 서브패밀리 GTPases 주기가 존재한다. 생리학적 조건 하에서, 이러한 두 상태 간의 전이는 GDP의 방출 및 GTP의 결합을 자극함으로써 Rho 수퍼패밀리 단백질의 활성화를 촉진시키는 구아닌 뉴클레오타이드 교환인자(GEF)에 의해서, 그리고 GDP로의 Rho 서브패밀리 구성원-매개된 GTP 가수분해를 가속화하는 GTPase-활성화 단백질(GAP)에 의해서 조절된다. 구아닌 뉴클레오타이드 해리 저해제(GDI) 단백질은 Rho 단백질과 큰 복합체를 형성하여, 막 내에서 그리고 시토졸 내로의 확산을 방지하는 데 도움을 주고, 따라서 고정부로서 작용하고, Rho

활성화의 엄격한 공간적 제어를 가능하게 한다.

[0095] Rho 서브패밀리 구성원은 세포골격 조직, 세포 극성, 이동, 전사 및 증식, 보다 특별하게는, 막 및 소낭성 트래피킹(vesicular trafficking), 세포 주기, 미세소관 안정성, 액틴 막 링키지, 액틴 중합, 미오신 인산화, API 의존적 유전자 발현, 세포 접착, 세포 수축성, 세포 접착 및 MTOC 배향에 광범위하게 관련된 상당한 수의 하류 경로에 영향을 미치는 세포내 단백질이다(Martin Schwartz. "Rho Signalling at a Glance." Journal of Cell Science. 2004: (117:pp. 5457-5458).and (Bustelo XR, Sauzeau V, Berenjeno IM (2007). "GTP-binding proteins of the Rho/Rac family: regulation, effectors and functions in vivo" BioEssays. 29 (4): 356-370).

[0096] **Rho 패밀리 기능이상은 중요한 질환과 인과론적으로 연관된다**

[0097] Rho 서브패밀리 GTPase는 무제한 증식 가능성의 획득, 아포토시스로부터의 생존 및 회피, 혈관신생, 조직 침습, 운동성 및 전이의 확립을 비롯한 암 개시 및 진행의 대부분의 단계에 기여하는 것으로 보고되어 있다(Matteo Parri and Paolo Chiarugi. "Rac and Rho GTPases in Cancer Cell Motility Control." Cell Communication and Signalling. 2010(8:23)).

[0098] 높은 Rho 서브패밀리 단백질 수준은 인간 종양과 빈번하게 연관된다. 높은 RhoA 수준은 인간 간, 피부암, 결장암, 난소암, 방광암, 위암, 식도 편평 세포암, 고환암 및 유방암과 연관되어 있다. 높은 Rho B, C 또는 H 수준은 유방암, 편평 세포암, 췌장암, 유방암, 간암, 난소암, 두경부암, 전립선암, 비소세포 폐암 및 위암 및 흑색종 전이와 연관되어 있다. 높은 Rac1 수준은 인간 고환암, 위암, 유방암 및편평 세포암과 연관되어 있다. 높은 Rac2 또는 Rac3은 유방암, 결장암, 두경부 및 편평 세포암과 연관되어 있다(Matteo Parri and Paolo Chiarugi. "Rac and Rho GTPases in Cancer Cell Motility Control." Cell Communication and Signalling. 2010(8:23). 기능 획득(Gain-of-기능) 돌연변이, 예컨대, Rac1의 P29S는 흑색종, 유방암, 두경부암에서 검출되었다(Alan JK, Lundquist EA. Mutationally activated Rho GTPases in cancer. Small GTPases. 2013Jul-Sep;4(3):159-63).

[0099] 암에서 빈번하게(대략 30%) 돌연변이되는 Ras 단백질과 달리, Rho 서브패밀리 단백질 자체는 암에서 일반적으로 돌연변이되는 것으로 관찰되지 않는다. 오히려, 암에서 Rho 서브패밀리 단백질의 비정상적인 활성도는 이러한 단백질의 발현에 의해서 또는 활성도를 제어하는 분자의 비정상적인 조절, 예컨대, GEF의 활성화 또는 과발현 및 GAP 또는 GDI의 비활성화 또는 손실에 의해서 일어나는 것으로 보인다(Alan JK, Lundquist EA. Mutationally activated Rho GTPases in cancer. Small GTPases. 2013Jul-Sep;4(3):159-63).

[0100] Rac와 Rho 단백질 간의 상호작용은 암과 연관된 간충직 및 아메바 형태의 세포 이동의 특정 형태를 조절한다고 여겨진다.

[0101] Rho 서브패밀리 연관된 카이나제(ROCK1 및 ROCK2)는 특발성 폐 섬유증과 연관된 것을 비롯한 다수의 섬유증전(profibrotic) 과정의 매개인자로서 연루되어 있다(Knipe RS, Tager EM, and Liao JK. "The Rho kinases: critical mediators of 다발성 profibrotic processes and rational targets for new therapies for pulmonary fibrosis." Pharmacol Rev. 2015 67(1):103-17).

[0102] **■ 치료적 분자 표적으로서의 Rho 패밀리 구성원**

[0103] 질환 과정에서의 역할을 고려하여, Rho 서브패밀리 구성원은 잠재적인 치료적 분자 표적으로서 식별되어 왔다.

[0104] 질환 과정에서의 역할을 고려하여, Rho 서브패밀리 구성원은 암에서 잠재적인 치료적 분자 표적으로서 식별되어 왔다.

[0105] 질환 과정에서의 역할을 고려하여, Rho 서브패밀리 구성원은 섬유증 질환에서 잠재적인 치료적 분자 표적으로서 식별되어 왔다.

발명의 내용

[0106] 처음으로, 심광 근접 검정(Scintillation Proximity Assay: SPA) 및 마이크로스케일 열영동법(MicroScale Thermophoresis: MST)을 활용한 K-Ras의 GTP 결합 도메인에 대한 GTP의 친화도가 본 명세서에서 측정 및 개시되었다. 이러한 방법은 위팅호퍼(Wittinghofer) 및 동료(상기에 언급됨)가 연구를 수행했을 때에는 사용 가능하지 않았다.

[0107] SPA 및 MST 연구에서, 야생형 및 돌연변이체 K-Ras에 걸쳐서 K-Ras GTP 결합 도메인에 대한 GTP의 친화도는 100 내지 465나노몰의 범위라고 본 명세서에서 발견되었고, 개시되었다. 따라서 이것은 Ras GTP 결합 도메인에 결합

하여, Ras에 대한 GTP의 결합과 경쟁할 화합물, 예컨대, 소분자를 발견할 수 있다는 신규하고 예상하지 못한 결론으로 이어졌다.

[0108] 본 명세서에는 GTP 결합 도메인에 결합하여, 예를 들어, 야생형 KRas, KRas G12D 돌연변이체, KRas G12C 돌연변이체, KRas Q61H 돌연변이체, KRas G12D/Q61H 이중 돌연변이체, KRas G12C/Q61H 이중 돌연변이체, Rac1 및 RhoA 단백질에 대한 GTP 결합과 경쟁하는 소분자의 식별을 위한 신규 무세포 검정(cell-free assay)이 제공된다.

[0109] 스크리닝 및 분석 툴로서 이러한 검정을 활용하는 것은, Ras GTP 결합 도메인에 GTP와 경쟁적으로 결합하는 1000개 초과의 소분자가 제공됨으로써, 신규하고, 예측하지 못한 결합 친화도 결과의 유의성을 확인해준다. 본 명세서에는 신규 검정을 포함하는 Ras GTP 결합 도메인에 대한 화합물의 친화도를 시험하는 방법이 제공된다.

[0110] 이러한 검정을 활용하여, 본 명세서에 제공된 1000개 초과의 소분자가 또한 Rac 및 Rho GTPase 결합 도메인 둘 다에 대해서 GTP와 경쟁적으로 결합한다는 것이 또한 입증되었다. 본 명세서에는 신규 검정을 포함하는 Rac 및 Rho GTP 결합 도메인에 대한 화합물의 친화도를 시험하는 방법이 제공된다.

[0111] 본 명세서에서 세포-기반 검정에서 이들 분자 중 특별한 것이 MAPK 경로의 활성화를 저해하고, 상이한 인간 종양의 증식을 하향조절한다는 것이 입증되었다.

[0112] 추가로 본 명세서에 세포-기반 검정에서 이들 분자 중 특별한 것이 염증성 사이토카인의 배설을 하향조절한다는 것이 입증되었다.

[0113] 본 명세서에서 세포-기반 검정에서 이들 분자 중 특별한 것이 MAPK 경로의 활성화를 저해하고, 상이한 인간 종양의 증식을 하향조절한다는 것이 입증되었다.

[0114] 추가로 본 명세서에 세포-기반 검정에서 이들 분자 중 특별한 것이 염증성 사이토카인의 배설을 하향조절한다는 것이 입증되었다.

[0115] 본 명세서에서 세포-기반 검정에서 이들 분자 중 특별한 것이 MAPK 경로의 활성화를 저해하고, 상이한 인간 종양의 증식을 하향조절한다는 것이 입증되었다.

[0116] 추가로 본 명세서에 세포-기반 검정에서 이들 분자 중 특별한 것이 염증성 사이토카인의 배설을 하향조절한다는 것이 입증되었다.

[0117] 또한 Ras GTP 결합 도메인 내의 특정 아미노산이 화합물, 예컨대, 소분자와 GTP 사이에서 그 도메인에 대한 지금까지 예측하지 못한 경쟁적 결합을 가능하게 하는 것을 발견하였고, 본 명세서에 개시되어 있다. 이것은 하기 아미노산을 포함한다: GTP 결합에 필요한 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 및 또한 Mg202. 이것은 또한 아미노산 Gln61을 포함한다.

[0118] 또한 Rac1 GTP 결합 도메인 내의 특정 아미노산이 화합물, 예컨대, 소분자와 GTP 사이에서 그 도메인에 대한 지금까지 예측하지 못한 경쟁적 결합을 가능하게 하는 것을 발견하였고, 본 명세서에 개시되어 있다. 이것은 하기 아미노산을 포함한다: GTP 결합에 필요한 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 및 또한 Mg202.

[0119] 또한 RhoA GTP 결합 도메인 내의 특정 아미노산이 화합물, 예컨대, 소분자와 GTP 사이에서 그 도메인에 대한 지금까지 예측하지 못한 경쟁적 결합을 가능하게 하는 것을 발견하였고, 본 명세서에 개시되어 있다. 이것은 하기 아미노산을 포함한다: GTP 결합에 필요한 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 및 또한 Mg202.

[0120] 따라서, 본 명세서에는 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인에 경쟁적으로 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, Ras의 기능을 저해하는 방법이 제공된다. 일 실시형태에서, 방법에 사용하기 위한 화합물은 10μM 미만의 Ras GTP 결합 도메인에 대한 결합 친화도(K_d)를 갖는다. 일 실시형태에서, 방법에 사용하기 위한 화합물은 1μM 미만의 Ras GTP 결합 도메인에 대한 결합 친화도(K_d)를 갖는다. 일 실시형태에서, 방법에 사용하기 위한 화합물은 500nM 미만의 Ras GTP 결합 도메인에 대한 결합 친화도(K_d)를 갖는다. 일 실시형태에서, 방법에 사용하기 위한 화합물은 465nM 미만의 Ras GTP 결합 도메인에 대한 결합 친화도(K_d)를 갖는다. 일 실시형태에서, 방법에 사용하기 위한 화합물은 270nM 미만의 Ras GTP 결합 도메인에 대한 결합 친화도(K_d)를 갖는다. 일 실시형태에서,

방법에 사용하기 위한 화합물은 200nM 미만의 Ras GTP 결합 도메인에 대한 결합 친화도(K_d)를 갖는다. 일 실시형태에서, 방법에 사용하기 위한 화합물은 150nM 미만의 Ras GTP 결합 도메인에 대한 결합 친화도(K_d)를 갖는다. 일 실시형태에서, 방법에 사용하기 위한 화합물은 100nM 미만의 Ras GTP 결합 도메인에 대한 결합 친화도(K_d)를 갖는다. 일 실시형태에서 Ras의 기능의 저해 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 하나 이상에 465nM 미만의 결합 친화도(K_d)로 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서 Ras의 기능의 저해 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 하나 이상에 270nM 미만의 결합 친화도(K_d)로 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서 Ras의 기능의 저해 방법은 대상체에게 고도로 보존된 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 하나 이상에 10μM 미만의 결합 친화도(K_d)로 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서 Ras의 기능의 저해 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 하나 이상에 465nM 미만의 결합 친화도(K_d)로 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서 Ras의 기능의 저해 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 하나 이상에 270nM 미만의 결합 친화도(K_d)로 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서 Ras의 기능의 저해 방법은 대상체에게 고도로 보존된 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln 61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 하나 이상에 10μM 미만의 결합 친화도(K_d)로 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0121] 본 명세서에 기재된 검정, 예를 들어, 무세포 검정에서, 방법에 사용하기 위한 화합물은 Ras를 저해하고, 10μM 미만의 IC_{50} 값을 갖는다. 일 실시형태에서, 방법에 사용하기 위한 화합물은 Ras를 저해하고, 1μM 미만의 IC_{50} 값을 갖는다. 일 실시형태에서, 방법에 사용하기 위한 화합물은 Ras를 저해하고, 500nM 미만의 IC_{50} 값을 갖는다. 일 실시형태에서, 방법에 사용하기 위한 화합물은 Ras를 저해하고, 465nM 미만의 IC_{50} 값을 갖는다. 일 실시형태에서, 방법에 사용하기 위한 화합물은 Ras를 저해하고, 270nM 미만의 IC_{50} 값을 갖는다. 일 실시형태에서, 방법에 사용하기 위한 화합물은 Ras를 저해하고, 200nM 미만의 IC_{50} 값을 갖는다. 일 실시형태에서, 방법에 사용하기 위한 화합물은 Ras를 저해하고, 150nM 미만의 IC_{50} 값을 갖는다. 일 실시형태에서, 방법에 사용하기 위한 화합물은 Ras를 저해하고, 100nM 미만의 IC_{50} 값을 갖는다. 일 실시형태에서, 방법에서 사용하기 위한 화합물은 20μM에서 25% 초과의 저해율로 Ras를 저해한다. 일 실시형태에서, 방법에서 사용하기 위한 화합물은 20μM에서 50% 초과의 저해율로 Ras를 저해한다. 일 실시형태에서, 방법에서 사용하기 위한 화합물은 20μM에서 75% 초과의 저해율로 Ras를 저해한다. 일 실시형태에서, 방법에서 사용하기 위한 화합물은 20μM에서 80% 초과의 저해율로 Ras를 저해한다. 일 실시형태에서, 방법에서 사용하기 위한 화합물은 20μM에서 85% 초과의 저해율로 Ras를 저해한다. 일 실시형태에서, 방법에서 사용하기 위한 화합물은 20μM에서 90% 초과의 저해율로 Ras를 저해한다. 일 실시형태에서, 방법에서 사용하기 위한 화합물은 20μM에서 95% 초과의 저해율로 Ras를 저해한다. 일 실시형태에서, 방법에서 사용하기 위한 화합물은 20μM에서 99% 초과의 저해율로 Ras를 저해한다. 일 실시형태에서 Ras의 기능의 저해 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 하나 이상에 결합하고, 465nM 미만의 상응하는 IC_{50}으로 Ras를 저해하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서 Ras의 기능의 저해 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 하나

이상에 결합하고, 270nM 미만의 상응하는 IC_{50}으로 Ras를 저해하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서 Ras의 기능의 저해 방법은 대상체에게 고도로 보존된 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 하나 이상에 결합하고, 10μM 미만의 상응하는 IC_{50}으로 Ras를 저해하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서 Ras의 기능의 저해 방법은 대상체에게 고도로 보존된 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 하나 이상에 결합하고, 20μM에서 50% 초과의 저해율로 Ras를 저해하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서 Ras의 기능의 저해 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 하나 이상에 결합하고, 465nM 미만의 상응하는 IC_{50}으로 Ras를 저해하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서 Ras의 기능의 저해 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 하나 이상에 결합하고, 270nM 미만의 상응하는 IC_{50}으로 Ras를 저해하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서 Ras의 기능의 저해 방법은 대상체에게 고도로 보존된 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 하나 이상에 결합하고, 10μM 미만의 상응하는 IC_{50}으로 Ras를 저해하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서 Ras의 기능의 저해 방법은 대상체에게 고도로 보존된 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 하나 이상에 결합하고, 20μM에서 50% 초과의 저해율로 Ras를 저해하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0122] 일 실시형태에서, Ras는 DIRAS1; DIRAS2; DIRAS3; ERAS; GEM; HRAS; KRAS; MRAS; NKIRAS1; NKIRAS2; NRAS; RALA; RALB; RAP1A; RAP1B; RAP2A; RAP2B; RAP2C; RASD1; RASD2; RASL10A; RASL10B; RASL11A; RASL11B; RASL12; REM1; REM2; RERG; RERGL; RRAD; RRAS; 또는 RRAS2이다. 일 실시형태에서, Ras는 HRAS, KRAS 또는 NRAS이다. 일 실시형태에서, Ras는 HRAS이다. 일 실시형태에서, Ras는 KRAS이다. 일 실시형태에서, Ras는 NRAS이다. 또 다른 실시형태에서, Ras는 본 명세서에 기재된 Ras의 돌연변이체 형태이다.

[0123] 또한 본 명세서에는 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인에 경쟁적으로 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, Rho의 기능을 저해하는 방법이 제공된다. 일 실시형태에서, 방법에 사용하기 위한 화합물은 10μM 미만의 Rho GTP 결합 도메인에 대한 결합 친화도(K_d)를 갖는다. 일 실시형태에서, 방법에 사용하기 위한 화합물은 1μM 미만의 Rho GTP 결합 도메인에 대한 결합 친화도(K_d)를 갖는다. 일 실시형태에서, 방법에 사용하기 위한 화합물은 500nM 미만의 Rho GTP 결합 도메인에 대한 결합 친화도(K_d)를 갖는다. 일 실시형태에서, 방법에 사용하기 위한 화합물은 270nM 미만의 Rho GTP 결합 도메인에 대한 결합 친화도(K_d)를 갖는다. 일 실시형태에서, 방법에 사용하기 위한 화합물은 200nM 미만의 Rho GTP 결합 도메인에 대한 결합 친화도(K_d)를 갖는다. 일 실시형태에서, 방법에 사용하기 위한 화합물은 150nM 미만의 Rho GTP 결합 도메인에 대한 결합 친화도(K_d)를 갖는다. 일 실시형태에서, 방법에 사용하기 위한 화합물은 130nM 미만의 Rho GTP 결합 도메인에 대한 결합 친화도(K_d)를 갖는다. 일 실시형태에서, 방법에 사용하기 위한 화합물은 100nM 미만의 Rho GTP 결합 도메인에 대한 결합 친화도(K_d)를 갖는다. 일 실시형태에서, Rho의 기능의 저해 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 하나 이상에 270nM 미만의 결합 친화도(K_d)로 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, Rho의 기능의 저해 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 하나 이상에 130nM 미만의 결합 친화도(K_d)로 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, Rho의 기능의 저해 방법은 대상체에게 고도로 보존된 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36,

Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 하나 이상에 10μM 미만의 결합 친화도(K_d)로 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0124] 본 명세서에 기재된 검정, 예를 들어, 무세포 검정에서, 방법에 사용하기 위한 화합물은 Rho를 저해하고, 10μM 미만의 IC_{50} 값을 갖는다. 일 실시형태에서, 방법에 사용하기 위한 화합물은 Rho를 저해하고, 1μM 미만의 IC_{50} 값을 갖는다. 일 실시형태에서, 방법에 사용하기 위한 화합물은 Rho를 저해하고, 500nM 미만의 IC_{50} 값을 갖는다. 일 실시형태에서, 방법에 사용하기 위한 화합물은 Rho를 저해하고, 270nM 미만의 IC_{50} 값을 갖는다. 일 실시형태에서, 방법에 사용하기 위한 화합물은 Rho를 저해하고, 200nM 미만의 IC_{50} 값을 갖는다. 일 실시형태에서, 방법에 사용하기 위한 화합물은 Rho를 저해하고, 150nM 미만의 IC_{50} 값을 갖는다. 일 실시형태에서, 방법에 사용하기 위한 화합물은 Rho를 저해하고, 130nM 미만의 IC_{50} 값을 갖는다. 일 실시형태에서, 방법에 사용하기 위한 화합물은 Rho를 저해하고, 100nM 미만의 IC_{50} 값을 갖는다. 일 실시형태에서, 방법에서 사용하기 위한 화합물은 20μM에서 25% 초과의 저해율로 Rho를 저해한다. 일 실시형태에서, 방법에서 사용하기 위한 화합물은 20μM에서 50% 초과의 저해율로 Rho를 저해한다. 일 실시형태에서, 방법에서 사용하기 위한 화합물은 20μM에서 75% 초과의 저해율로 Rho를 저해한다. 일 실시형태에서, 방법에서 사용하기 위한 화합물은 20μM에서 80% 초과의 저해율로 Rho를 저해한다. 일 실시형태에서, 방법에서 사용하기 위한 화합물은 20μM에서 85% 초과의 저해율로 Rho를 저해한다. 일 실시형태에서, 방법에서 사용하기 위한 화합물은 20μM에서 90% 초과의 저해율로 Rho를 저해한다. 일 실시형태에서, 방법에서 사용하기 위한 화합물은 20μM에서 95% 초과의 저해율로 Rho를 저해한다. 일 실시형태에서, 방법에서 사용하기 위한 화합물은 20μM에서 99% 초과의 저해율로 Rho를 저해한다. 일 실시형태에서, Rho의 기능의 저해 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 하나 이상에 결합하여, 270nM 미만의 상응하는 IC_{50} 값으로 Rho를 저해하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, Rho의 기능의 저해 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 하나 이상에 결합하여, 130nM 미만의 상응하는 IC_{50} 값으로 Rho를 저해하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, Rho의 기능의 저해 방법은 대상체에게 고도로 보존된 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 하나 이상에 결합하여, 10μM 미만의 상응하는 IC_{50} 값으로 Rho를 저해하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, Rho의 기능의 저해 방법은 대상체에게 고도로 보존된 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 하나 이상에 결합하여, 20μM에서 50% 초과의 저해율로 Rho를 저해하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0125] 일 실시형태에서, Rho는 RHOA; RHOB; RHOBTB1; RHOBTB2; RHOBTB3; RHOC; RHOD; RHOF; RHOG; RHOH; RHOJ; RHOQ; RHOU; RHOV; RND1; RND2; RND3; RAC1; RAC2; RAC3 또는 CDC42이다. 일 실시형태에서, Rho는 RHOA이다. 또 다른 실시형태에서, Rho는 본 명세서에 기재된 Rho의 돌연변이체 형태이다.

[0126] 또한 본 명세서에는 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인에 경쟁적으로 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, Rac의 기능을 저해하는 방법이 제공된다. 일 실시형태에서, 방법에 사용하기 위한 화합물은 10μM 미만의 Rac GTP 결합 도메인에 대한 결합 친화도(K_d)를 갖는다. 일 실시형태에서, 방법에 사용하기 위한 화합물은 1μM 미만의 Rac GTP 결합 도메인에 대한 결합 친화도(K_d)를 갖는다. 일 실시형태에서, 방법에 사용하기 위한 화합물은 500nM 미만의 Rac GTP 결합 도메인에 대한 결합 친화도(K_d)를 갖는다. 일 실시형태에서, 방법에 사용하기 위한 화합물은 270nM 미만의 Rac GTP 결합 도메인에 대한 결합 친화도(K_d)를 갖는다. 일 실시형태에서, 방법에 사용하기 위한 화합물은 200nM 미만의 Rac GTP 결합 도메인에 대한 결합 친화도(K_d)를 갖는다. 일 실시형태에서, 방법에 사용하기 위한 화합물은 170nM 미만의 Rac GTP 결합 도메인에 대한 결합 친화도(K_d)를 갖는다. 일 실시형태에서, 방법에 사용하기 위한 화합물은 150nM 미만의 Rac GTP 결합 도메인에 대한 결합 친화도(K_d)를 갖는다. 일 실시형태에서, 방법에 사용하기 위한 화합물은 100nM 미만의 Rac GTP 결합 도메인에 대한 결합 친화도(K_d)를 갖는다. 일 실시형태에서, Rac의 기능의 저해 방법으로서, 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의

Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 또는 Mg202 중 하나 이상에 270M 미만의 결합 친화도(K_d)로 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, Rac의 기능의 저해 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 또는 Mg202 중 하나 이상에 170nM 미만의 결합 친화도(K_d)로 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, Rac의 기능의 저해 방법은 대상체에게 고도로 보존된 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 또는 Mg202 중 하나 이상에 10μM 미만의 결합 친화도(K_d)로 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0127] 본 명세서에 기재된 검정, 예를 들어, 무세포 검정에서, 방법에 사용하기 위한 화합물은 Rac를 저해하고, 10μM 미만의 IC_{50} 값을 갖는다. 일 실시형태에서, 방법에 사용하기 위한 화합물은 Rac를 저해하고, 1μM 미만의 IC_{50} 값을 갖는다. 일 실시형태에서, 방법에 사용하기 위한 화합물은 Rac를 저해하고, 500nM 미만의 IC_{50} 값을 갖는다. 일 실시형태에서, 방법에 사용하기 위한 화합물은 Rac를 저해하고, 270nM 미만의 IC_{50} 값을 갖는다. 일 실시형태에서, 방법에 사용하기 위한 화합물은 Rac를 저해하고, 200nM 미만의 IC_{50} 값을 갖는다. 일 실시형태에서, 방법에 사용하기 위한 화합물은 Rac를 저해하고, 170nM 미만의 IC_{50} 값을 갖는다. 일 실시형태에서, 방법에 사용하기 위한 화합물은 Rac를 저해하고, 150nM 미만의 IC_{50} 값을 갖는다. 일 실시형태에서, 방법에 사용하기 위한 화합물은 Rac를 저해하고, 100nM 미만의 IC_{50} 값을 갖는다. 일 실시형태에서, 방법에서 사용하기 위한 화합물은 20μM에서 25% 초과의 저해율로 Rac를 저해한다. 일 실시형태에서, 방법에서 사용하기 위한 화합물은 20μM에서 50% 초과의 저해율로 Rac를 저해한다. 일 실시형태에서, 방법에서 사용하기 위한 화합물은 20μM에서 75% 초과의 저해율로 Rac를 저해한다. 일 실시형태에서, 방법에서 사용하기 위한 화합물은 20μM에서 80% 초과의 저해율로 Rac를 저해한다. 일 실시형태에서, 방법에서 사용하기 위한 화합물은 20μM에서 85% 초과의 저해율로 Rac를 저해한다. 일 실시형태에서, 방법에서 사용하기 위한 화합물은 20μM에서 90% 초과의 저해율로 Rac를 저해한다. 일 실시형태에서, 방법에서 사용하기 위한 화합물은 20μM에서 95% 초과의 저해율로 Rac를 저해한다. 일 실시형태에서, 방법에서 사용하기 위한 화합물은 20μM에서 99% 초과의 저해율로 Rac를 저해한다. 일 실시형태에서, Rac의 기능의 저해 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 또는 Mg202 중 하나 이상에 결합하여, 270nM 미만의 상응하는 IC_{50} 값으로 Rac를 저해하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, Rac의 기능의 저해 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 또는 Mg202 중 하나 이상에 결합하여, 270nM 미만의 상응하는 IC_{50} 값으로 Rac를 저해하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, Rac의 기능의 저해 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 또는 Mg202 중 하나 이상에 결합하여, 170nM 미만의 상응하는 IC_{50} 값으로 Rac를 저해하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, Rac의 기능의 저해 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 또는 Mg202 중 하나 이상에 결합하여, 170nM 미만의 상응하는 IC_{50} 값으로 Rac를 저해하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, Rac의 기능의 저해 방법은 대상체에게 고도로 보존된 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 또는 Mg202 중 하나 이상에 결합하여, 10μM 미만의 상응하는 IC_{50} 값으로 Rac를 저해하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, Rac의 기능의 저해 방법은 대상체에게 고도로 보존된 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala 13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 또는 Mg202 중 하나 이상에 결합하여, 20μM에서 99% 초과의 저해율로 Rho를 저해하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0128] 일 실시형태에서, Rho는 Rac이다. 일 실시형태에서 Rac는 RAC1; RAC2; RAC3 또는 RHOG이다. 일 실시형태에서, Rac는 RAC1이다. 또 다른 실시형태에서, Rac는 본 명세서에 기재된 Rac의 돌연변이체 형태이다.

[0129] 일 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원의 GTP 결합 도메인에 대한 GTP의 결합을 저해하는 화합물을 투여함으로써 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원의 GTP 결합 도메인에 대한 GTP의 결합을 저해하는 화합물을 투여함으로써 염증을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원의 GTP 결합 도메인에 대한 GTP의 결합을 저해하는 화합물을 투여함으로써 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원의 GTP 결합 도메인에 대한 GTP의 결합을 저해하는 화합물을 투여함으로써 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras GTP 결합 도메인에 대한 GTP의 결합을 저해하는 화합물을 투여함으로써 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras GTP 결합 도메인에 대한 GTP의 결합을 저해하는 화합물을 투여함으로써 염증을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras GTP 결합 도메인에 대한 GTP의 결합을 저해하는 화합물을 투여함으로써 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras GTP 결합 도메인에 대한 GTP의 결합을 저해하는 화합물을 투여함으로써 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras GTP 결합 도메인에 대한 GTP의 결합을 저해하는 화합물을 투여함으로써 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 Rho GTP 결합 도메인에 대한 GTP의 결합을 저해하는 화합물을 투여함으로써 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 Rho GTP 결합 도메인에 대한 GTP의 결합을 저해하는 화합물을 투여함으로써 염증을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 Rho GTP 결합 도메인에 대한 GTP의 결합을 저해하는 화합물을 투여함으로써 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 Rho GTP 결합 도메인에 대한 GTP의 결합을 저해하는 화합물을 투여함으로써 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 Rac GTP 결합 도메인에 대한 GTP의 결합을 저해하는 화합물을 투여함으로써 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 Rac GTP 결합 도메인에 대한 GTP의 결합을 저해하는 화합물을 투여함으로써 염증을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 Rac GTP 결합 도메인에 대한 GTP의 결합을 저해하는 화합물을 투여함으로써 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 Rac GTP 결합 도메인에 대한 GTP의 결합을 저해하는 화합물을 투여함으로써 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다.

[0130] 본 명세서에는 Ras GTP 결합 도메인에 결합하여, Ras에 대한 GTP의 결합과 경쟁하는 화합물이 제공된다. 일 실시형태에서, 화합물은 또한 MAPK, 특히 MAPK1/2의 인산화, 세포 증식, IL-6 또는 TNF-α 사이토카인의 분비를 저해한다. 따라서 본 명세서에 제공된 화합물은 암, 염증성 질환, Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애 및 신경발달질환을 치료하기 위한 조성물 및 방법에서 유용하다.

[0131] 본 명세서에는 Rac GTP 결합 도메인에 결합하여, Rac에 대한 GTP의 결합과 경쟁하는 화합물이 제공된다. 일 실시형태에서, 화합물은 또한 MAPK 신호전달 경로를 저해한다. 일 실시형태에서, 화합물은 또한 ROCK 신호전달 경로를 저해한다. 따라서 본 명세서에 제공된 화합물은 암, 염증성 질환 및 섬유증 질환을 치료하기 위한 조성물 및 방법에서 유용하다.

[0132] 본 명세서에는 Rho GTP 결합 도메인에 결합하여, Rho에 대한 GTP의 결합과 경쟁하는 화합물이 제공된다. 일 실시형태에서, 화합물은 또한 MAPK 신호전달 경로를 저해한다. 일 실시형태에서, 화합물은 또한 ROCK 신호전달 경로를 저해한다. 따라서 본 명세서에 제공된 화합물은 암, 염증성 질환 및 섬유증 질환을 치료하기 위한 조성물 및 방법에서 유용하다.

[0133] 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원에 대한 GTP 결합을 저해한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 Ras에 대한 GTP 결합을 저해한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 Rho에 대한 GTP 결합을 저해한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 Rac에 대한 GTP 결합을 저해한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 Ras 및 Rho에 대한 GTP 결합을 저해한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 Ras 및 Rac에 대한 GTP 결합을 저해한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 Rho 및 Rac에 대한 GTP 결합을 저해한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 Ras, Rho 및 Rac에 대한 GTP 결합을 저해한다.

[0134] 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 2000달톤 미만의 분자량을 갖는다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 1750달톤 미만의 분자량을 갖는다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 1500달톤 미만의 분자량을 갖는다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 1250달톤 미

만의 분자량을 갖는다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 1000달톤 미만의 분자량을 갖는다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 750달톤 미만의 분자량을 갖는다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 665달톤 미만의 분자량을 갖는다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 500달톤 미만의 분자량을 갖는다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 옥사다이아졸, 티아다이아졸 또는 트라이아졸 모이어티를 함유한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 1,2,4-옥사다이아졸, 1,2,4-티아다이아졸, 1,2,4-트라이아졸, 2-아실아미노티아졸, 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4-아민, 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4-올, 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4-(1H)-온, 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4(3H)-온, 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4(1H)-이민 또는 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4(3H)-이민 모이어티를 함유한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4-아민, 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4-올, 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4-(1H)-온, 2-(이미다졸-2-일)피리미딘-4-올, 2-(이미다졸-2-일)피리미딘-4(3H)-온, 2-(이미다졸-2-일)피리미딘-4(1H)-온, 2-(이미다졸-2-일)피리미딘-4-아민, 2-(이미다졸-2-일)피리미딘-4(3H)-이민, 2-(이미다졸-2-일)피리미딘-4(1H)-이민, 2-(이미다졸-4-일)피리미딘-4-올, 2-(이미다졸-4-일)피리미딘-4(3H)-온, 2-(이미다졸-4-일)피리미딘-4(1H)-온, 2-(이미다졸-4-일)피리미딘-4-아민, 2-(이미다졸-4-일)피리미딘-4(3H)-이민 또는 2-(이미다졸-4-일)피리미딘-4(1H)-이민 모이어티를 함유한다.

도면의 간단한 설명

[0135] **도 1**은 KRas(PDB 코드: 4epr)의 GTP 결합 부위에 결합된 GDP에 대한 결정 구조를 도시한 도면.

도 2는 본 명세서에 개시된 화합물과 KRas 결정 구조 PDB 코드: 4epr의 분자 모델링을 통해서 결정된 바와 같은 KRas의 GTP 결합 부위의 구아노신 결합 영역에 결합한 본 명세서에 개시된 화합물을 도시한 도면.

도 3은 본 명세서에 개시된 화합물과 KRas 결정 구조 PDB 코드: 4epr의 분자 모델링을 통해서 결정된 바와 같은 KRas의 GTP 결합 부위의 글속 영역에 결합한 본 명세서에 개시된 화합물을 도시한 도면.

도 4는 본 명세서에 개시된 화합물과 KRas 결정 구조 PDB 코드: 3gft의 분자 모델링을 통해서 결정된 바와 같은 KRas의 GTP 결합 부위 내의 대안적인 Tyr32 입체배좌의 구아노신 결합 영역에 결합한 본 명세서에 개시된 화합물을 도시한 도면.

도 5는 본 명세서에 개시된 화합물과 KRas 결정 구조 PDB 코드: 3gft의 분자 모델링을 통해서 결정된 바와 같은 KRas의 GTP 결합 부위 내의 대안적인 Tyr32 입체배좌의 금속 영역에 결합한 본 명세서에 개시된 화합물을 도시한 도면.

도 6은 본 명세서에 개시된 화합물과 KRas 결정 구조 PDB 코드: 4epr의 분자 모델링을 통해서 결정된 바와 같은 KRas의 GTP 결합 부위의 구아노신 결합 영역에 결합한 본 명세서에 개시된 화합물을 도시한 도면.

도 7은 본 명세서에 개시된 화합물과 KRas 결정 구조 PDB 코드: 4epr의 분자 모델링을 통해서 결정된 바와 같은 KRas의 GTP 결합 부위의 글속 영역에 결합한 본 명세서에 개시된 화합물을 도시한 도면.

도 8은 본 명세서에 개시된 화합물과 KRas 결정 구조 PDB 코드: 3gft의 분자 모델링을 통해서 결정된 바와 같은 KRas의 GTP 결합 부위 내의 대안적인 Tyr32 입체배좌의 구아노신 결합 영역에 결합한 본 명세서에 개시된 화합물을 도시한 도면.

도 9는 본 명세서에 개시된 화합물과 KRas 결정 구조 PDB 코드: 3gft의 분자 모델링을 통해서 결정된 바와 같은 KRas의 GTP 결합 부위 내의 대안적인 Tyr32 입체배좌의 금속 영역에 결합한 본 명세서에 개시된 화합물을 도시한 도면.

도 10은 본 명세서에 개시된 화합물과 KRas 결정 구조 PDB 코드: 3gft의 분자 모델링을 통해서 결정된 바와 같은 KRas의 GTP 결합 부위 내의 대안적인 Tyr32 입체배좌의 금속 영역에 결합한 본 명세서에 개시된 화합물을 도시한 도면.

도 11은 본 명세서에 개시된 화합물과 KRas 결정 구조 PDB 코드: 3gft의 분자 모델링을 통해서 결정된 바와 같은 KRas의 GTP 결합 부위 내의 대안적인 Tyr32 입체배좌의 금속 영역에 결합한 본 명세서에 개시된 화합물을 도시한 도면.

도 12는 본 명세서에 개시된 화합물과 KRas 결정 구조 PDB 코드: 3gft의 분자 모델링을 통해서 결정된 바와 같은 KRas의 GTP 결합 부위 내의 대안적인 Tyr32 입체배좌의 금속 영역에 결합한 본 명세서에 개시된 화합물을 도시한 도면.

도 13는 본 명세서에 개시된 화합물과 Rac-1 결정 구조 PDB 코드: 2p21의 분자 모델링을 통해서 결정된 바와 같은 Rac-1의 GTP 결합 부위의 금속 영역에 결합한 본 명세서에 개시된 화합물을 도시한 도면.

도 14는 본 명세서에 개시된 화합물과 Rac-1 결정 구조 PDB 코드: 2p21의 분자 모델링을 통해서 결정된 바와 같은 Rac-1의 GTP 결합 부위의 금속 영역에 결합한 본 명세서에 개시된 화합물을 도시한 도면.

도 15는 본 명세서에 개시된 화합물과 Rac-1 결정 구조 PDB 코드: 2p21의 분자 모델링을 통해서 결정된 바와 같은 Rac-1의 GTP 결합 부위의 금속 영역에 결합한 본 명세서에 개시된 화합물을 도시한 도면.

도 16은 본 명세서에 개시된 화합물과 Rho-A 결정 구조 PDB 코드: 5hpy의 분자 모델링을 통해서 결정된 바와 같은 Rho-A의 GTP 결합 부위의 금속 영역에 결합한 본 명세서에 개시된 화합물을 도시한 도면.

도 17은 본 명세서에 개시된 화합물과 Rho-A 결정 구조 PDB 코드: 5hpy의 분자 모델링을 통해서 결정된 바와 같은 Rho-A의 GTP 결합 부위의 금속 영역에 결합한 본 명세서에 개시된 화합물을 도시한 도면.

도 18은 본 명세서에 개시된 화합물과 Rho-A 결정 구조 PDB 코드: 5hpy의 분자 모델링을 통해서 결정된 바와 같은 Rho-A의 GTP 결합 부위의 금속 영역에 결합한 본 명세서에 개시된 화합물을 도시한 도면.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0136] 1. 정의

[0137] 본 명세서에 언급된 본 개시내용의 이해를 용이하게 하기 위해서, 다수의 용어가 하기에 정의된다.

[0138] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 당업자에 의해서 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 모든 특허, 출원, 공개된 출원 및 다른 간행물은 이들의 전문이 참고로 포함된다. 본 명세서에서 용어에 대해서 복수의 정의가 존재하는 경우, 달리 언급되지 않는 한, 본 섹션에서의 정의가 우선시된다.

[0139] 단수 형태는 그 문맥이 달리 명확하게 언급하지 않는 한 복수의 대상을 포함한다.

[0140] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 "대상체"는 동물, 예컨대, 인간을 비롯한 포유동물, 예컨대, 환자이다.

[0141] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 생물학적 활성도는 화합물의 생체내 활성도 또는 화합물, 조성물 또는 다른 혼합물의 생체내 투여 시에 일어나는 생리학적 반응을 지칭한다. 따라서, 생물학적 활성도는 이러한 화합물, 조성물 및 혼합물의 치료적 효과 및 약동학적 거동을 포함한다. 생물학적 활성도는 이러한 활성도를 시험하도록 설계된 시험관내 시스템에서 관찰될 수 있다.

[0142] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 유도체는 이의 염, 에스터, 엔올 에터, 엔올 에스터, 아세탈, 케탈, 오쏘에스터, 헤미아세탈, 헤미케탈, 산, 염기, 클라트레이트, 용매화물 또는 수화물을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 이러한 유도체는 이러한 유도체화를 위해서 공지된 방법을 사용하여 당업자에 의해서 쉽게 제조될 수 있다. 제조된 화합물은 실질적인 독성 효과 없이 동물 또는 인간에게 투여될 수 있고, 약제학적으로 활성이거나 또는 전구약물이다. 약제학적으로 허용 가능한 염은 아민염, 예컨대, 비제한적으로 N,N'-다이벤질에틸렌다이아민, 클로로프로카인, 콜린, 암모니아, 다이에탄올아민 및 다른 하이드록시알킬아민, 에틸렌다이아민, N-메틸글루카민, 프로카인, N-벤질펜에틸아민, 1-파라-클로로벤질-2-피롤리딘-1'-일메틸벤즈이미다졸, 다이에틸아민 및 다른 알킬아민, 피페라진 및 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄; 알칼리 금속염, 예컨대, 비제한적으로 리튬, 칼륨 및 나트륨; 알칼리 토금속염, 예컨대, 비제한적으로 바륨, 칼슘 및 마그네슘; 전이 금속염, 예컨대, 비제한적으로 아연; 및 무기염, 예컨대, 비제한적으로, 소듐 하이드로겐 포스페이트 및 다이소듐 포스페이트; 및 또한 예컨대, 비제한적으로 광산의 염, 예컨대, 비제한적으로 염산염 및 황산염; 및 유기산의 염, 예컨대, 비제한적으로 아세테이트, 락테이트, 말레이트, 타트레이트, 시트레이트, 아스코베이트, 석시네이트, 부티레이트, 발러레이트, 메실레이트 및 퓨마레이트를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 약제학적으로 허용 가능한 에스터는 산성 기, 예컨대, 비제한적으로 카복실산, 인산, 포스핀산, 설폰산, 설핀산 및 붕산의 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 아르알킬 및 사이클로알킬 에스터를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 약제학적으로 허용 가능한 엔올 에터는 화학식 C=C(OR)의 유도체를 포함하지만 이들로 제한되지 않

으며, 식 중 R은 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 아르알킬 및 사이클로알킬이다. 약제학적으로 허용 가능한 엔올에스터는 화학식 C=C(OC(O)R)의 유도체를 포함하지만 이들로 제한되지 않으며, 식 중 R은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 아르알킬 및 사이클로알킬이다. 약제학적으로 허용 가능한 용매화물 및 수화물은 화합물과 하나 이상의 용매 또는 물 분자, 또는 1 내지 약 100개, 또는 1 내지 약 10개, 또는 1 내지 약 2, 3 또는 4개의 용매 또는 물 분자의 복합체이다.

[0143] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 치료는 질환 또는 장애의 증상 중 하나 이상이 개선되거나 달리 이롭게 변경되는 임의의 방식을 의미한다. 치료는 또한 본 명세서에서 조성물의 임의의 약제학적 사용, 예컨대, 암, 염증 또는 신경발달질환의 치료를 위한 사용을 포함한다.

[0144] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 특정 화합물 또는 약제학적 조성물의 투여에 의한 특정 장애의 증상의 개선은 조성물의 투여에 기인될 수 있거나 이와 연관될 수 있는 임의의 완화(영구적이든 일시적이든, 지속적이든, 순간적이든 관계없음)를 지칭한다.

[0145] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 그리고 달리 제시되지 않는 한, 용어 "관리한다", "관리하는" 및 "관리"는 질환 또는 장애를 이미 앓았던 대상체에서 명시된 질환 또는 장애의 재발을 예방하는 것 및/또는 질환 또는 장애를 앓았던 대상체가 차도를 보이는 시간을 연장시키는 것을 포함한다. 이 용어는 질환 또는 장애의 역치, 발달 및/또는 기간을 조절하거나 또는 대상체가 질환 또는 장애에 반응하는 방식을 변화시키는 것을 포함한다.

[0146] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, IC_{50}은 이러한 반응을 측정하는 검정에서 최대 반응의 50% 저해율을 달성하는 특정 시험 화합물의 양, 농도 또는 투여량을 지칭한다.

[0147] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, K_d는 화합물(또는 리간드)과 단백질(또는 단백질의 결합 도메인) 간의 평행 해리 상수 측정치를 지칭한다.

[0148] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "Ras 수퍼패밀리"는 5개의 주요 패밀리 Ras, Rho, Rab, Ran 및 Arf 또는 이의 돌연변이체로 이루어지는 작은 구아노신 트라이포스파타제(GTPase)의 단백질 수퍼패밀리를 의미한다. 5개의 주요 패밀리의 서브패밀리, 예를 들어, Rho 주요 패밀리의 Rac 서브패밀리가 포함된다.

[0149] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "Ras" 또는 "Ras 패밀리" 또는 "Ras 서브패밀리" 또는 "Ras 군"은 DIRAS1; DIRAS2; DIRAS3; ERAS; GEM; HRAS; KRAS; MRAS; NKIRAS1; NKIRAS2; NRAS; RALA; RALB; RAP1A; RAP1B; RAP2A; RAP2B; RAP2C; RASD1; RASD2; RASL10A; RASL10B; RASL11A; RASL11B; RASL12; REM1; REM2; RERG; RERGL; RRAD; RRAS; RRAS2 또는 이의 돌연변이체를 의미한다.

[0150] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "Rho" 또는 "Rho 패밀리" 또는 "Rho 서브패밀리" 또는 "Rho 군"은 RHOA; RHOB; RHOBTB1; RHOBTB2; RHOBTB3; RHOC; RHOD; RHOF; RHOG; RHOH; RHOJ; RHOQ; RHOU; RHOV; RND1; RND2; RND3; RAC1; RAC2; RAC3; CDC42 또는 이의 돌연변이체를 의미한다.

[0151] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "Rac" 또는 "Rac 패밀리" 또는 "Rac 서브패밀리" 또는 "Rac 군"은 RAC1; RAC2; RAC3; RHOG 또는 이의 돌연변이체를 의미한다.

[0152] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "GTP 결합 부위" 또는 "GTP 결합 도메인" 둘 다는 GTP에 결합하는 단백질의 영역 및 또 다른 화합물이 결합할 수 있는 상기 단백질의 주변 영역을 의미하고, 여기서 이러한 결합은 상기 단백질에 결합하는 GTP의 능력을 차단한다.

[0153] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "GDP 결합 부위" 또는 "GDP 결합 도메인" 둘 다는 GDP에 결합하는 단백질의 영역 및 또 다른 화합물이 결합할 수 있는 상기 단백질의 주변 영역을 의미하고, 여기서 이러한 결합은 상기 단백질에 결합하는 GDP의 능력을 차단한다.

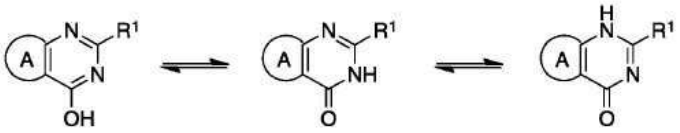
[0154] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "구아노신 결합 영역"은 GDP 또는 GTP의 구아노신 부분과의 상호작용을 매개하는 GDP 결합 도메인 또는 GTP 결합 도메인의 부분인 단백질의 영역을 의미한다.

[0155] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "금속 영역"은 마그네슘(Mg202) 결합 부위에 인접한 GDP 결합 도메인 또는 GTP 결합 도메인의 부분인 단백질의 영역을 의미한다.

[0156] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "대안적인 Tyr32 입체배좌"는 KRas 결정 구조 PDB 코드:4epr과의 비교 시에, KRas 결정 구조 PDB 코드:3gft에서 Tyr 32의 영역 내의 GTP 또는 GDP 결합 도메인의 입체배좌를 의미한다.

[0157] 본 명세서에 제공된 화합물은 카이럴 중심을 함유할 수 있다고 이해되어야 한다. 이러한 카이럴 중심은 (R) 또는 (S) 배치을 가질 수 있거나, 이의 혼합물일 수 있다. 따라서, 본 명세서에 제공된 화합물은 거울상이성질체적으로 순수할 수 있거나, 또는 입체이성질체 또는 부분입체이성질체 혼합물일 수 있다. 따라서, 당업자는, (S) 형태의 화합물의 투여에 대해서 생체내에서 에피머화를 겪는 화합물의 경우 (R) 형태의 화합물의 투여가 동등함을 인식할 것이다.

[0158] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 실질적으로 순수한은, 이러한 순도를 평가하기 위해서 당업자가 사용하는 표준 분석 방법, 예컨대, 박막 크로마토그래피(TLC), 겔 전기영동, 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 및 질량분광분석법(MS)에 의해서 측정되는 경우 쉽게 검출 가능한 불순물이 없도록 충분히 균질하거나 또는 추가 정제가 물질의 효소적 활성도 및 생물학적 활성도를 검출 가능하게 변경시키지 않도록 충분하게 순수한 것을 의미한다. 실질적으로 화학적으로 순수한 화합물을 제조하기 위한 화합물의 정제 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 그러나, 실질적으로 화학적으로 순수한 화합물은 입체이성질체의 혼합물일 수 있다. 이러한 예에서, 추가 정제는 화합물의 비활성도(specific activity)를 증가시킬 수 있다. 본 개시내용은 모든 이러한 가능한 이성질체, 뿐만 아니라, 이의 라세미체 및 광학적으로 순수한 형태를 포함하도록 의미한다. 광학 활성 (+)와 (-), (R)-과 (S)-, 또는 (D)-와 (L)-이성질체는 카이럴 신톤 또는 카이럴 시약을 사용하여 합성될 수 있거나, 또는 종래의 기술, 예컨대, 카이럴 역상 HPLC을 사용하여 분할될 수 있다. 본 명세서에 기재된 화합물이 기하학적 비대칭의 올레핀 이중 결합 또는 다른 중심을 함유하고, 달리 명시되지 않은 경우, 화합물은 E 및 Z 기하 이성질체 둘 다를 포함하도록 의도된다. 마찬가지로, 모든 호변이성질체 형태가 또한 포함되도록 의도된다. 예를 들어, 화학식 VI은 R^5 = H인 경우 하기 3개의 호변이성질체 구조를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.



화학식 VI

R^5 = H

[0159]

[0160] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 명명법 알킬, 알콕시, 카보닐 등은 당업자에 의해서 일반적으로 이해되는 바와 같이 사용된다.

[0161] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 알킬, 알켄일 및 알킨일 탄소 쇄는, 명시되지 않은 경우, 1 내지 20개의 탄소 또는 1 내지 16개의 탄소를 함유하고, 직쇄형 또는 분지형이다. 2 내지 20개 탄소의 알켄일 탄소 쇄는, 특정 실시형태에서, 1 내지 8개의 이중 결합을 함유하고, 2 내지 16개 탄소의 알켄일 탄소 쇄는, 특정 실시형태에서, 1 내지 5개의 이중 결합을 함유한다. 2 내지 20개 탄소의 알킨일 탄소 쇄는, 특정 실시형태에서, 1 내지 8개의 삼중 결합을 함유하고, 2 내지 16개 탄소의 알킨일 탄소 쇄는, 특정 실시형태에서, 1 내지 5개의 삼중 결합을 함유한다. 예시적인 알킬, 알켄일 및 알킨일기는 본 명세서에서 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 아이소부틸, n-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 아이소펜틸, 네오펜틸, tert-펜틸, 아이소헥실, 에텐일, 프로펜일, 부텐일, 펜텐일, 아세틸렌일 및 헥신일을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 저급 알킬, 저급 알켄일 및 저급 알킨일은 약 1 또는 약 2개의 탄소 내지 최대 약 6개의 탄소를 갖는 탄소 쇄를 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "알크(엔)(인)일"은 적어도 하나의 이중 결합 및 적어도 하나의 삼중 결합을 함유하는 알킬기를 지칭한다.

[0162] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "헤테로알킬"은 탄화수소 쇄 내에, 하나 이상의 산소, 황, 예컨대, S(=O) 및 $S(=O)_2$기 또는 치환된 또는 비치환된 질소 원자, 예컨대, -NR- 및 $-N^{+}RR-$기(여기서 질소 치환체(들)은 알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, $S(=O)_2R'$ 또는 COR'이고, 여기서 R'는 알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, OY 또는 -NYY'이고, 여기서 Y 및 Y'는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴임)가 삽입되고, 일 실시형태에서 쇄 내에 1 내지 약 20개의 원자, 또 다른 실시형태에서 1 내지 12개의 원자를 갖는 직쇄형 또는 분지형 지방족 탄화수소기를 지칭한다.

[0163] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "사이클로알킬"은 특정 실시형태에서 3 내지 10개 탄소 원자, 다른 실시형태에서, 3 내지 6개 탄소 원자의 포화된 단환식 또는 다환식 고리계를 지칭하고; 사이클로알켄일 및 사이클로알킨일은 각각 적어도 하나의 이중 결합 및 적어도 하나의 삼중 결합을 포함하는 단환식 또는 다환식 고리계를 지

칭한다. 사이클로알켄일 및 사이클로알킨일기는 특정 실시형태에서, 3 내지 10개의 탄소 원자를 함유하고, 사이클로알켄일기는, 추가 실시형태에서, 4 내지 7개의 탄소 원자를 함유하고, 사이클로알킨일기는, 추가 실시형태에서, 8 내지 10개의 탄소 원자를 함유한다. 사이클로알킬, 사이클로알켄일 및 사이클로알킨일기의 고리계는 하나의 고리 또는 융합, 브리지 또는 스파이로-연결 방식으로 함께 합쳐질 수 있는 2개 이상의 고리로 배치될 수 있다. "사이클로알크(엔)(인)일"은 적어도 하나의 이중 결합 및 적어도 하나의 삼중 결합을 함유하는 사이클로알킬기를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 사이클로알킬 고리는 불포화되거나 또는 부분적으로 포화된다.

[0164] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "탄소환식"은 고리를 배치하는 원자 모두가 탄소 원자인 단환식 또는 다환식 고리계, 예컨대, 벤젠 또는 사이클로프로판을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 탄소환식 고리는 불포화되거나 또는 부분적으로 포화된다.

[0165] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "치환된 알킬", "치환된 알켄일", "치환된 알킨일", "치환된 사이클로알킬", "치환된 사이클로알켄일", 및 "치환된 사이클로알킨일"은 각각 하나 이상의 치환체, 특정 실시형태에서, 1 내지 3개 또는 4개의 치환체로 치환된 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알켄일 및 사이클로알킨일기를 지칭하며, 여기서 치환체는 본 명세서에 정의된 바와 같고, 일 실시형태에서 Q로부터 선택된다.

[0166] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "아릴"은 6 내지 19개의 탄소 원자를 함유하는 방향족 단환식 또는 다환식기를 지칭한다. 아릴기는 플루오렌일, 치환된 플루오렌일, 페닐, 치환된 페닐, 나프틸 및 치환된 나프틸과 같은 기를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0167] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "헤테로아릴"은 특정 실시형태에서, 약 5 내지 약 15개의 구성원의 단환식 또는 다환식 방향족 고리계를 지칭하되, 여기서 고리계 내의 원자 중 하나 이상, 일 실시형태에서는 1 내지 3개는 탄소 이외의 원소인 헤테로원자, 예컨대, 비제한적으로 질소, 산소 또는 황이다. 헤테로아릴기는 벤젠 고리에 선택적으로 융합될 수 있다. 헤테로아릴기는 퍼릴, 이미다졸릴, 피리미딘일, 테트라졸릴, 티엔일, 피리딜, 피롤릴, N-메틸피롤릴, 퀴놀린일 및 아이소퀴놀린일을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0168] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "헤테로사이클로알킬", "헤테로사이클릴" 또는 "복소환식"은 일 실시형태에서 3 내지 10개 구성원, 또 다른 실시형태에서 4 내지 7개 구성원, 추가 실시형태에서, 5 내지 6개 구성원의 단환식 또는 다환식 비-방향족 고리계를 지칭하되, 여기서 고리계 내의 원자 중 하나 이상, 특정 실시형태에서는 1 내지 3개는 탄소 이외의 원소인 헤테로원자, 예컨대, 비제한적으로 질소, 산소 또는 황이다. 헤테로원자(들)가 질소인 실시형태에서, 질소는 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아실, 구아니디노, 아마이디노, 설폰일로 선택적으로 치환되거나 또는 질소는 4차화되어 암모늄기를 형성할 수 있되, 치환체는 상기와 같이 선택된다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클릴 고리는 포화된다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클릴 고리는 불포화되거나 또는 부분적으로 포화된다.

[0169] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "치환된 아릴", "치환된 헤테로아릴" 및 "치환된 헤테로사이클릴"은 각각 하나 이상의 치환체, 특정 실시형태에서, 1 내지 3개 또는 4개의 치환체로 치환된 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴기를 지칭하며, 여기서 치환체는 본 명세서에 정의된 바와 같고, 일 실시형태에서 Q로부터 선택된다.

[0170] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "아르알킬" 또는 "아릴알킬"은 알킬의 수소 원자 중 하나가 아릴기에 의해서 대체된 알킬기를 지칭한다.

[0171] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "헤테로아르알킬"은 알킬의 수소 원자 중 하나가 헤테로아릴기에 의해서 대체된 알킬기를 지칭한다.

[0172] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "할로", "할로겐" 또는 "할라이드"는 F, Cl, Br 또는 I를 지칭한다.

[0173] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 슈도할라이드 또는 슈도할로기는 할라이드와 실질적으로 유사하게 거동하는 기이다. 이러한 화합물은 할라이드와 동일한 방식으로 사용되거나 동일한 방식으로 처리될 수 있다. 슈도할라이드는 사이아노, 티오사이아네이트, 셀레노사이아네이트, 트라이플루오로메톡시 및 아자이드를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0174] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "할로알킬"은 수소 원자 중 하나 이상이 할로겐에 의해서 대체된 알킬기를 지칭한다. 이러한 기는 클로로메틸, 트라이플루오로메틸 및 1-클로로-2-플루오로에틸을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0175] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "할로알콕시"는 R이 할로알킬기인 RO를 지칭한다.

[0176] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "카복시"는 2가 라디칼, -C(O)O-을 지칭한다.

[0177] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "아미노카보닐"은 $-C(O)NH_2$를 지칭한다.

[0178] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "알킬아미노카보닐"은 R이 저급 알킬을 비롯한 알킬인 -C(O)NHR을 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "다이알킬아미노카보닐"은 -C(O)NR'R을 지칭하되, 여기서 R' 및 R은 독립적으로 저급 알킬을 비롯한 알킬이고; "카복스아마이드"는 화학식 -NR'COR의 기를 지칭하되, 여기서 R' 및 R은 독립적으로 저급 알킬을 비롯한 알킬이다.

[0179] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "아릴알킬아미노카보닐"은 -C(O)NRR'를 지칭하되, 여기서 R 및 R' 중 하나는 저급 아릴을 비롯한 아릴, 예컨대, 페닐이고, R 및 R' 중 나머지는 저급 알킬을 비롯한 알킬이다.

[0180] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "아릴아미노카보닐"은 -C(O)NHR을 지칭하되, 여기서 R은 저급 아릴을 비롯한 아릴, 예컨대, 페닐이다.

[0181] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "하이드록시카보닐"은 -COOH를 지칭한다.

[0182] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "알콕시카보닐"은 -C(O)OR을 지칭하되, 여기서 R은 저급 알킬을 비롯한 알킬이다.

[0183] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "아릴옥시카보닐"은 -C(O)OR을 지칭하되, 여기서 R은 저급 아릴을 비롯한 아릴, 예컨대, 페닐이다.

[0184] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "알콕시" 및 "알킬티오"는 RO- 및 RS-를 지칭하되, 여기서 R은 저급 알킬을 비롯한 알킬이다.

[0185] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "아릴옥시" 및 "아릴티오"는 RO- 및 RS-를 지칭하되, 여기서 R은 저급 아릴을 비롯한 아릴, 예컨대, 페닐이다.

[0186] 임의의 주어진 치환체의 수가 명시되지 않은 경우(예를 들어, "할로알킬"), 하나 이상의 치환체가 존재할 수 있다. 예를 들어, "할로알킬"은 하나 이상의 동일하거나 상이한 할로겐을 포함할 수 있다.

[0187] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "환식 구조"는 사이클로알킬, 탄소환식, 복소환식, 아릴 또는 헤테로아릴기일 수 있다.

[0188] 치환이 명시되지 않은 경우(예를 들어, "아릴"), 하나 이상의 치환체가 존재할 수 있다. 예를 들어, "아릴"은 "치환된 아릴"기를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 사이클로알킨일, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴은 하나 이상의 치환체, 일 실시형태에서 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환체 Q로 선택적으로 치환되고, 여기서 각각의 Q는 (a) 중수소, 사이아노, 할로 및 나이트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴(이들 각각은 하나 이상의, 일 실시형태에서, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환체 Q^a로 추가로 선택적으로 치환됨); 및 (c) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$ 및 $-S(O)_2NR^bR^c$이고, 여기서 각각의 R^a, R^b, R^c, 및 R^d는 독립적으로 (i) 수소 또는 중수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴(이들 각각은 하나 이상의, 일 실시형태에서, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환체 Q^a로 선택적으로 치환됨); 또는 (iii) R^b와 R^c는 이들이 부착되는 N과 함께 하나 이상의, 일 실시형태에서, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환체 Q^a로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0189] 여기서 각각의 Q^a는 (a) 중수소, 사이아노, 할로 및 나이트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-7} 사

이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴; 및 (c) $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^fR^g$, $-C(NR^e)NR^fR^g$, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)NR^fR^g$, $-OC(=NR^e)NR^fR^g$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^fR^g$, $-OS(O)_2NR^fR^g$, $-NR^fR^g$, $-NR^eC(O)R^h$, $-NR^eC(O)OR^f$, $-NR^eC(O)NR^fR^g$, $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)R^h$, $-NR^eS(O)_2R^h$, $-NR^eS(O)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^fR^g$, 및 $-S(O)_2NR^fR^g$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 R^e, R^f, R^g, 및 R^h는 독립적으로 (i) 수소 또는 중수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴; 또는 (iii) R^f와 R^g는 이들이 부착되는 N 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성한다. 일부 실시형태에서, 2개의 Q 치환체는 이들이 부착되는 원자와 함께 융합된 고리계를 형성할 수 있다.

[0190] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 임의의 보호기, 아미노산 및 다른 화합물에 대한 약어는 달리 제시되지 않는 한 이의 일반적인 사용에 따라서 문헌[IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature([(1972) Biochem. 11:942-944] 참고), 또는 IUPAC Nomenclature of Organic Chemistry([Favre HA and Powell WH, Nomenclature of Organic Chemistry: IUPAC Recommendations and Preferred Names 2013, Cambridge, UK: The Royal Society of Chemistry, 2013: Print ISBN 978-0-85404-182-4, PDF eISBN 978-1-84973-306-9, DOI 10.1039/9781849733069; Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F, and H, Pergamon Press, Oxford, 1979. Copyright 1979 IUPAC] 참고; 및 A Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds (Recommendations 1993), 1993, Blackwell Scientific publications, Copyright 1993 IUPAC)]에서 인식되는 약어이다.

[0191] 용어 "대상체"는 영장류(예를 들어, 인간), 소, 돼지, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 래트 또는 마우스를 포함하지만 이들로 제한되지 않는 동물을 지칭한다. 용어 "대상체" 및 "환자"는 예를 들어, 포유동물 대상체, 예컨대, 인간 대상체, 일 실시형태에서, 인간에 대한 언급에서 본 명세서에 상호 교환 가능하게 사용된다.

[0192] 용어 "치료하다", "치료하는", 및 "치료"는 장애, 질환 또는 병태, 또는 장애, 질환 또는 병태와 연관된 증상 증 하나 이상을 완화시키거나 또는 없애는 것; 또는 장애, 질환 또는 병태 자체의 원인(들)을 완화시키거나 또는 근절하는 것을 포함하는 것을 의미한다.

[0193] 용어 "예방하다", "예방하는", 및 "예방"은 장애, 질환 또는 병태의 발병 및/또는 이의 수반되는 증상을 지연시키고/시키거나 방해하는 방법; 대상체가 장애, 질환 또는 병태를 획득하는 것을 차단하는 방법; 또는 장애, 질환 또는 병태를 획득할 대상체의 위험을 감소시키는 방법을 포함하는 것을 의미한다.

[0194] 용어 "치료적 유효량"은 투여되는 경우, 치료하고자 하는 장애, 질환 또는 병태의 증상 중 하나 이상의 발달을 예방하거나 또는 어느 정도까지 완화시키기에 충분한 화합물의 양을 포함하는 것을 의미한다. 용어 "치료적 유효량"은 또한 연구자, 수의사, 의사 또는 임상의에 의해서 추구될 생물학적 분자(예를 들어, 단백질, 효소, RNA 또는 DNA), 세포, 조직, 시스템, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 이끌어내기에 충분한 화합물의 양을 지칭한다. 본 명세서에 제공된 화합물의 치료적 유효량은 1회 용량(즉, 단일 용량 투여)으로 투여될 수 있거나 또는 일정 시간에 걸쳐서 분할되어 투여될 수 있다(즉, 연속적 투여 또는 다수의 분할 용량 투여). 단일 용량 투여, 연속적 투여 또는 다수의 분할 용량 투여는 예를 들어, 생물학적 분자(예를 들어, 단백질, 효소, RNA 또는 DNA), 세포, 조직, 시스템, 동물 또는 인간에서 화합물의 수준을 유지시키기 위해서 반복될 수 있다.

[0195] 용어 "약제학적으로 허용 가능한 담체", "약제학적으로 허용 가능한 부형제", "생리학적으로 허용 가능한 담체" 또는 "생리학적으로 허용 가능한 부형제"는 약제학적으로-허용 가능한 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대, 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 용매 또는 캡슐화 물질을 지칭한다. 일 실시형태에서, 각각의 성분은 약제학적 제형의 다른 성분과 상용성이고, 타당한 이익/유해비에 비례하여, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 면역원성 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직 또는 기관과 접촉하여 사용하기에 적합하다는 의미에서 "약제학적으로 허용 가능"하다(문헌[*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 22nd ed.; Loyd *et al.*, Eds.; The Pharmaceutical Press, 2012; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 7th ed.; Rowe *et al.*, Eds.; The Pharmaceutical Press, 2012; *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Synapse Information Resources, Inc., 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC, 2009] 참고).

[0196] 용어 "약" 또는 "대략"은 값이 측정 또는 결정되는 방법에 부분적으로 좌우되는, 당업자에 의해서 결정되는 바와 같은 특정 값에 대한 허용 가능한 오차를 의미한다. 특정 실시형태에서, 용어 "약" 또는 "대략"은 1, 2, 3 또는 4 표준 편차 이내이다. 특정 실시형태에서, 용어 "약" 또는 "대략"은 주어진 값 또는 범위의 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% 또는 0.05% 이내를 의미한다.

[0197] 용어 "중량 백분율" 또는 "중량%"는 조성물의 총 중량의 백분율로서의 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물) 중의 명시된 성분(예를 들어, 활성 화합물 또는 부형제)의 중량을 지칭한다. 따라서, 조성물 중의 모든 성분의 중량 백분율의 합은 100%이다.

[0198] 용어 "활성 성분" 및 "활성 물질"은 병태, 장애 또는 질환의 하나 이상의 증상을 치료, 예방 또는 개선시키기 위해서 단독으로 또는 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제와 조합하여, 대상체에게 투여되는 화합물을 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "활성 성분" 및 "활성 물질"은 본 명세서에 기재된 화합물의 광학 활성 이성질체 또는 동위원소 변이체일 수 있다.

[0199] 용어 "약물", "치료제" 및 "화학치료제"는 병태, 장애 또는 질환의 하나 이상의 증상을 치료, 예방 또는 개선시키기 위해서 대상체에게 투여되는 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 지칭한다.

[0200] 특정 실시형태에서, "광학 활성" 및 "거울상이성질체적으로 활성"은 약 50% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 약 91% 이상, 약 92% 이상, 약 93% 이상, 약 94% 이상, 약 95% 이상, 약 96% 이상, 약 97% 이상, 약 98% 이상, 약 99% 이상, 약 99.5% 이상 또는 약 99.8% 이상의 거울상이성질체 과잉률을 갖는 분자의 집합을 지칭한다. 특정 실시형태에서, 화합물은 해당 라세미체의 총 중량을 기준으로 약 95% 이상의 거울상이성질체 및 약 5% 이하의 다른 거울상이성질체를 포함한다.

[0201] 광학 활성 화합물의 기재 시에, 접두사 *R* 및 *S*는 그의 카이럴 중심(들)에 대한 분자의 절대 배치를 지칭하는 데 사용된다. (+) 및 (-)는 화합물의 광학 회전, 즉, 편광면이 광학 활성 화합물에 의해서 회전되는 방향을 지칭하는 데 사용된다. (-) 접두사는, 화합물이 좌선성, 즉, 화합물이 편광면을 좌측으로 또는 반시계방향으로 회전시키는 것을 나타낸다. (+) 접두사는, 화합물이 우선성, 즉, 화합물이 편광면을 우측으로 또는 시계방향으로 회전시키는 것을 나타낸다. 그러나, 광학 회전의 표시, (+) 및 (-)는 분자의 절대 배치, *R* 및 *S*에 관련되지 않는다.

[0202] 용어 "동위원소 변이체"는 이러한 화합물을 구성하는 원자 중 하나 이상에서 동위원소의 비자연적인 비율을 함유하는 화합물을 지칭한다. 특정 실시형태에서, 화합물의 "동위원소 변이체"는 하나 이상의 동위원소, 예컨대, 비제한적으로 수소(^{1}H), 중수소(^{2}H), 삼중수소(^{3}H), 탄소-11(^{11}C), 탄소-12(^{12}C), 탄소-13(^{13}C), 탄소-14(^{14}C), 질소-13(^{13}N), 질소-14(^{14}N), 질소-15(^{15}N), 산소-14(^{14}O), 산소-15(^{15}O), 산소-16(^{16}O), 산소-17(^{17}O), 산소-18(^{18}O), 플루오린-17(^{17}F), 플루오린-18(^{18}F), 인-31(^{31}P), 인-32(^{32}P), 인-33(^{33}P), 황-32(^{32}S), 황-33(^{33}S), 황-34(^{34}S), 황-35(^{35}S), 황-36(^{36}S), 염소-35(^{35}Cl), 염소-36(^{36}Cl), 염소-37(^{37}Cl), 브로민-79(^{79}Br), 브로민-81(^{81}Br), 아이오딘-123(^{123}I), 아이오딘-125(^{125}I), 아이오딘-127(^{127}I), 아이오딘-129(^{129}I) 및 아이오딘-131(^{131}I)의 비자연적인 비율을 함유한다. 특정 실시형태에서, 화합물의 "동위원소 변이체"는 안정적인 형태, 즉 비방사성으로 존재한다. 특정 실시형태에서, 화합물의 "동위원소 변이체"는 하나 이상의 동위원소, 예컨대, 비제한적으로 수소(^{1}H), 중수소(^{2}H), 탄소-12(^{12}C), 탄소-13(^{13}C), 질소-14(^{14}N), 질소-15(^{15}N), 산소-16(^{16}O), 산소-17(^{17}O), 산소-18(^{18}O), 플루오린-17(^{17}F), 인-31(^{31}P), 황-32(^{32}S), 황-33(^{33}S), 황-34(^{34}S), 황-36(^{36}S), 염소-35(^{35}Cl), 염소-37(^{37}Cl), 브로민-79(^{79}Br), 브로민-81(^{81}Br) 및 아이오딘-127(^{127}I)의 비자연적인 비율을 함유한다. 특정 실시형태에서, 화합물의 "동위원소 변이체"는 불안정적인 형태, 즉 방사성으로 존재한다. 특정 실시형태에서, 화합물의 "동위원소 변이체"는 하나 이상의 동위원소, 예컨대, 비제한적으로 삼중수소(^{3}H), 탄소-11(^{11}C), 탄소-14(^{14}C), 질소-13(^{13}N), 산소-14(^{14}O), 산소-15(^{15}O), 플루오린-18(^{18}F), 인-32(^{32}P), 인-33(^{33}P), 황-35(^{35}S), 염소-36(^{36}Cl), 아이오딘-123(^{123}I), 아이오딘-125(^{125}I), 아이오딘-129 (^{129}I) 및 아이오딘-131(^{131}I)의 비자연적인 비율을 함유한다. 본 명세서에 제공된 바와 같은 화합물에서, 임의의 수소는 예를 들어, ^{2}H일 수 있거나, 또는 임의의 탄소는 예를 들어, ^{13}C일 수 있거나, 또는 임의의 질소는 예를 들어, ^{15}N일 수 있고, 임의의 산소는 ^{18}O일 수 있고, 여기서 기술자의 판단에 따라서 실현 가능하다. 특정 실시형태에서, 화합물의 "동위원소 변이체"는 중수소의 비자연적인 비율을 함유한다. 일부 실시형태에서, 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 유도체는 동위원

소 변이체이다.

[0203] 용어 "용매화물"은 용질의 1개 이상의 분자, 예를 들어, 본 명세서에 제공된 화합물, 및 화학량론적 또는 비화학량론적 양으로 존재하는, 용매의 1개 이상의 분자에 의해 생성된 복합체 또는 집합체이다. 적합한 용매는 물, 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 아이소프로판올 및 아세트산을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 특정 실시형태에서, 용매는 약제학적으로 허용 가능하다. 일 실시형태에서, 복합체 또는 집합체는 결정 형태로 존재한다. 또 다른 실시형태에서, 복합체 또는 집합체는 비결정 형태로 존재한다. 용매가 물인 경우, 용매화물은 수화물이다. 수화물의 예는 반수화물, 일수화물, 이수화물, 삼수화물, 사수화물 및 오수화물을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0204] 구 "이의 동위원소 변이체; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 용매화물"은 구 "그곳에 언급된 화합물의 동위원소 변이체; 또는 그곳에 언급된 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염; 또는 그곳에 언급된 화합물의 동위원소 변이체의 약제학적으로 허용 가능한 염; 또는 그곳에 언급된 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 용매화물; 또는 그곳에 언급된 화합물의 동위원소 변이체의 약제학적으로 허용 가능한 용매화물; 또는 그곳에 언급된 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염의 약제학적으로 허용 가능한 용매화물; 또는 그곳에 언급된 화합물의 동위원소 변이체의 약제학적으로 허용 가능한 염의 약제학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 이의 변이체 또는 이의 변이체"와 동일한 의미를 갖는다.

[0205] 2. RAS GTP 결합 도메인

[0206] Ras GTP 결합 도메인에 대한 GTP의 친화도에 관한 데이터

[0207] 처음으로, 심광 근접 검정(Scintillation Proximity Assay: SPA) 및 마이크로스케일 열영동법(MicroScale Thermophoresis: MST)을 활용한 K-Ras의 GTP 결합 도메인에 대한 GTP의 친화도가 본 명세서에서 측정 및 개시되었다. 이러한 방법은 위팅호퍼(Wittinghofer) 및 동료가 연구를 수행했을 때에는 사용 가능하지 않았다.

[0208] SPA 및 MST 연구에서, 야생형 및 돌연변이체 K-Ras에 걸쳐서 K-Ras GTP 결합 도메인에 대한 GTP의 친화도는 100 내지 465나노몰의 범위라고 본 명세서에서 발견되었고, 개시되었다(표 2의 결과 참고). 따라서 이것은 Ras GTP 결합 도메인에 결합하여, Ras에 대한 GTP의 결합과 경쟁할 화합물, 예컨대, 소분자를 발견할 수 있다는 신규하고 예상하지 못한 결론으로 이어졌다. Rho 서브패밀리의 Rac-1 및 Rho-A 구성원에 대해서 수행된 SPA 및 MST 연구는, 이러한 Rho 서브패밀리 구성원의 결합 도메인에 대한 GTP의 친화도가 120 내지 170나노몰의 범위인 것을 나타낸다(표 2의 결과 참고).

표 2

K-Ras 및 Rho 서브패밀리 결합 도메인에 대한 GTP 친화도에 대한 MST 및 SPA 결과

단백질	MST	SPA
K-Ras (야생형)	463 ± 2 nM	243 ± 15 nM
K-Ras (G12D)	244 ± 12 nM	270 ± 15 nM
K-Ras (G12C)	207 ± 46 nM	258 ± 18 nM
K-Ras (Q61H)	157 ± 21 nM	118 ± 11 nM
K-Ras (Q61H/G12D)	268 ± 108 nM	135 ± 19 nM
K-Ras (Q61H/G12C)	266 ± 57 nM	104 ± 11 nM
Rac-1	166 ± 10nM	151 ± 14 nM
Rho-A	130 ± 5 nM	129 ± 12 nM

[0209]

[0210] SPA 절차에 관해서는 문헌["Scintillation proximity assay in lead discovery", Expert Opin. Drug Discov., 2008 Nov; 3(11):1267-80]을 참고하기 바란다. MST 기술에 대해서는 하기 문헌을 참고하기 바란다: Wienken et al., Nature Communications (2010), Protein binding assays in biological liquids using MicroScale Thermophoresis; Jerabek-Willemsen et al., ASSAY and Drug Development Technologies (2011), Molecular

interaction studies using MicroScale Thermophoresis; Lin et al., Cell (2012), Inhibition of basal FGF receptor signaling by dimeric Grb2; Seidel et al., Angewandte Chemie (2012), Label-Free MicroScale Thermophoresis discriminates sites and affinity of protein-ligand binding; Seidel et al., Methods (2012), MicroScale Thermophoresis quantifies biomolecular interactions under previously challenging conditions; Parker & Newstead, Nature (2014), Molecular basis of nitrate uptake by the plant nitrate transporter NRT1.1; 및 Jerabek-Willemsen et al., Journal of Molecular Structure (2014), MicroScale Thermophoresis: Interaction analysis and beyond.

[0211] **GTP와의 경쟁에서 Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 소분자의 발견**

[0212] 본 명세서에는 GTP와의 경쟁에서 Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 소분자의 식별에 대한 검정이 제공된다.

[0213] 본 명세서에 기재된 약물 발견에 대한 유용하고 신규한 접근법은 GTP와 GTP-결합 단백질 간의 상호작용과 경쟁하여, 이를 차단할 소분자 저해제를 식별하는 것이다. 이렇게 식별된 GTP-결합 단백질 소분자의 GDP/GTP-결합 부위와의 상호작용에 의해서 GTP-결합 단백질의 GDP-결합된 또는 다른 비활성 입체배좌를 유도함으로써 GTP-결합 단백질의 하류에서 신호 전달 경로를 차단할 수 있다.

[0214] 개발된 검정은 GTP 또는 GDP 결합과 경쟁하는 무세포 시스템에서의 시험되는 소분자의 능력을 측정하고 정량한다. 검정은 작은 부피로 사용될 수 있거나 또는 고속 대량 스크리닝(HTS)의 경우는 화합물 라이브러리를 스크리닝하고, 의약 화학 구조 활성도 관계(Structure Activity Relationship: SAR) 노력을 뒷받침한다.

[0215] 이것은 경쟁적 결합 검정이다. 이것은 고체상 상의 단백질의 고정, 소분자 약물 후보물질과의 상호작용, 및 이어서 표지된 네이티브 GTP 또는 GDP 리간드와의 경쟁적 결합을 포함한다.

[0216] 일 실시형태에서, 본 명세서에는 GTP 결합 도메인에 결합하여, Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원의 GTP 결합에 대해서 경쟁하는 1종 이상의 화합물의 능력을 시험하는 방법이 제공되며, 이 방법은,

[0217] a) Ras 수퍼패밀리 단백질 또는 이의 변이체를 태그화된(tagged) 단백질로서 발현시키는 단계;

[0218] b) 1종 이상의 화합물을 태그화된 단백질에 접촉시키고, 그 다음 조합물을 인큐베이션시키는 단계;

[0219] c) 표지된-GTP 또는 표지된-GDP를 각각의 단백질-화합물 조합물에 첨가하고, 그 다음 생성된 혼합물을 인큐베이션시키는 단계; 및

[0220] d) 결합된 표지된-GTP 또는 결합된 표지된-GDP의 양을 측정하는 단계를 포함한다.

[0221] 일 실시형태에서, 방법은 단계 a)와 단계 b) 사이에, 태그화된 단백질을 리간드 코팅된 단일 또는 멀티 웰 플레이트의 하나 이상의 웰에 첨가하고, 태그화된 단백질을 인큐베이션시키는 단계를 더 포함한다.

[0222] 방법의 일 실시형태에서, Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원은 Ras이다. 방법의 일 실시형태에서, Ras는 DIRAS1; DIRAS2; DIRAS3; ERAS; GEM; HRAS; KRAS; MRAS; NKIRAS1; NKIRAS2; NRAS; RALA; RALB; RAP1A; RAP1B; RAP2A; RAP2B; RAP2C; RASD1; RASD2; RASL10A; RASL10B; RASL11A; RASL11B; RASL12; REM1; REM2; RERG; RERGL; RRAD; RRAS; 또는 RRAS2이다. 방법의 일 실시형태에서, Ras는 HRAS, KRAS, NRAS 또는 이의 돌연변이체이다. 방법의 일 실시형태에서, Ras는 HRAS 또는 이의 돌연변이체이다. 방법의 일 실시형태에서, Ras는 KRAS 또는 이의 돌연변이체이다. 방법의 일 실시형태에서, Ras는 NRAS 또는 이의 돌연변이체이다.

[0223] 방법의 일 실시형태에서, Ras 수퍼패밀리 단백질은 KRas G12D 돌연변이체 단백질이다. 방법의 일 실시형태에서, Ras 수퍼패밀리 단백질은 KRas G12C 돌연변이체 단백질이다. 방법의 일 실시형태에서, Ras 수퍼패밀리 단백질은 KRas 야생형 단백질이다. 방법의 일 실시형태에서, Ras 수퍼패밀리 단백질은 KRas Q61H 돌연변이체 단백질이다. 방법의 일 실시형태에서, Ras 수퍼패밀리 단백질은 KRas G12D/Q61H 이중 돌연변이체 단백질이다. 방법의 일 실시형태에서, Ras 수퍼패밀리 단백질은 G12C/Q61H 이중 돌연변이체이다.

[0224] 방법의 일 실시형태에서, Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원은 Rho이다. 방법의 일 실시형태에서, Rho는 RHOA; RHOB; RHOBTB1; RHOBTB2; RHOBTB3; RHOC; RHOD; RHOF; RHOG; RHOH; RHOJ; RHOQ; RHOU; RHOV; RND1; RND2; RND3; RAC1; RAC2; RAC3; CDC42 또는 이의 돌연변이체이다. 방법의 일 실시형태에서, Ras 수퍼패밀리 단백질은 Rho-A 단백질이다.

[0225] 방법의 일 실시형태에서, Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원은 Rac이다. 방법의 일 실시형태에서, Rho는 Rac 또는 이의 돌연변이체이다. 방법의 일 실시형태에서, Rac는 RAC1; RAC2; RAC3; RHOG 또는 이의 돌연변이체이다.

방법의 일 실시형태에서, Ras 수퍼패밀리 단백질은 Rac-1 단백질이다.

[0226] 방법의 일 실시형태에서, 태그화된 단백질은 His로 태그화된다. 방법의 일 실시형태에서, 리간드는 니켈이다. 방법의 일 실시형태에서, 표지된-GTP는 Cy3-GTP 또는 Cy5-GTP이다. 방법의 일 실시형태에서, 완충제는 50mM의 Tris(pH 7.5), 150mM의 NaCl, 1mM의 $MgCl_2$, 및 1mM의 DTT를 포함하는 완충제-I이다. 방법의 또 다른 실시형태에서, 완충제는 50mM의 Tris(pH 7.5), 1mM의 $MgCl_2$ 및 1mM의 DTT를 포함하는 완충제-I이다.

[0227] 검정의 형태는 니켈 코팅된 플레이트 및 Cy3 또는 Cy5 형광 프로브로 공유적으로 표지된 GTP의 네이티브 형태에 대한 His-태그화된 단백질의 결합을 포함한다.

[0228] 이론적으로, 검정은 임의의 GTP 또는 GDP 결합 단백질과 함께 사용하기에 적합하다. 실시예는, 검정이 발현되고, 재조합 단백질로서 정제된 Ras 및 Ras 돌연변이체, Rac-1 및 Rho-A 인간 단백질을 위해서 사용될 수 있다는 것을 입증한다.

[0229] 상이한 태그/리간드 조합물이 검정에서 사용될 수 있다. 단백질은 태그, 예컨대, His, HA, Flag 또는 GST와의 융합 단백질로서 발현될 수 있거나; 또는 단백질은 화학적 반응을 통해서 태그, 예컨대, 바이오틴에 의해서 표지될 수 있다. 태그와 상호작용하는 반대 분자(리간드 또는 결합제)는 고체상에 결합하거나 고체상에 코팅될 것이다. 고체상은 플레이트(96, 384 또는 1536웰 플레이트), 칼럼 비드, 예컨대, 세파로스, 아가로스 및 셀룰로스일 수 있다. 결합제는 니켈, 항체, 글루타티온 및 스트렙타비딘을 포함할 수 있다. 태그:리간드 조합물의 예는 His(폴리히스티딘, 적어도 6개의 히스티딘):니켈, GST(글루타티온-S-트랜스퍼라제):글루타티온, HA(인간 인플루엔자 헤마글루티닌의 아미노산 98-106):항-HA 항체, Fc(인간 IgG의 불변 영역):단백질 A, FLAG(펩타이드 DYDDDDK):항체(M1. M2, 4E11), Myc(펩타이드 EQKLISEED 유래된 myc 단백질): 항-myc 항체, 및 바이오틴: 스트렙타비딘(또는 아비딘)을 포함한다.

[0230] 지금까지, GTP 단백질 상호작용에 대한 소분자 경쟁자를 측정하기 위한 시도는 GTP-결합 단백질에 대한 표지된 GTP의 결합을 방지하는 시험되는 소분자의 능력에 좌우되었다. 이러한 검정의 신규 성분은 고도로 민감한 Cy3 또는 Cy5 프로브의 사용이다. 사용될 수 있는 유사한 프로브는 용액 중의 1마이크로몰 미만의 농도에서 검출될 수 있고, 방사성 표지되는 다른 고 민감성의 형광단을 포함한다. 본 발명자들은 경쟁 결합 검정에서 사용하기 위한, 본 발명자들이 사용한 이러한 프로브의 또는 유사한 프로브의 적용을 시사하는 어떠한 간행물이 인식하지 못한다.

[0231] **소분자 표적 치료제의 개발 및 기능을 가능하게 하는 Ras GTP 결합 도메인 내의 아미노산의 식별**

[0232] 상기에 논의된 바와 같이, 또한 Ala11, Gly12, Val 14, Gly15, Lys 16, Ser17, Ala 18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 및 Mg202을 비롯한 Ras GTP 결합 도메인 내의 아미노산이 화합물, 예컨대, 소분자와 GTP 사이에서 그 도메인에 대한 지금까지 예측하지 못한 경쟁적 결합을 가능하게 하는 것을 발견하였다. 또한 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 및 Mg202을 비롯한 Ras GTP 결합 도메인 내의 아미노산이 화합물, 예컨대, 소분자와 GTP 사이에서 그 도메인에 대한 지금까지 예측하지 못한 경쟁적 결합을 가능하게 하는 것을 발견하였다.

[0233] 실시예 1에 기재된 바와 같이, GDP, GTP 유사체 GNP(구아노신 5'-[β,γ-이미도]트라이포스페이트 삼나트륨염 수화물), 또는 본 명세서에 개시된 소분자와 함께 RCSB PDB(www.rcsb.org)로부터의 Ras 수퍼패밀리 단백질 구조를 포함시킨 분자 모델링 연구를 사용하여 Ras 수퍼패밀리 단백질에 결합될 때 GDP, GTP 또는 소분자에 근접하는 Ras 수퍼패밀리 도메인 내의 아미노산을 결정하였다.

[0234] 상기에 주목되는 바와 같이, 또한 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 및 Mg202를 비롯한, Rac1 GTP 결합 도메인 내의 아미노산이 화합물, 예컨대, 소분자와 GTP 사이에서 그 도메인에 대한 지금까지 예측하지 못한 경쟁적 결합을 가능하게 하는 것을 발견하였다.

[0235] 상기에 주목되는 바와 같이, 또한 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 및 Mg202를 비롯한, RhoA GTP 결합 도메인 내의 아미노산이 화합물, 예컨대, 소분자와 GTP 사이에서 그 도메인에 대한 지금까지 예측하지 못한 경쟁적 결합을 가능하게 하는 것을 발견하였다.

[0236] 3. 치료 방법

[0237] 3.1 암

[0238] 일 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 GTP 결합 도메인 또는 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원에 대한 결합에 의해서 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원의 기능을 저해하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인에 대한 결합에 의해서 Ras의 기능을 저해하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 10μM 미만의 IC_{50} 및 10μM 미만의 K_d를 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 1μM 미만의 IC_{50} 및 1μM 미만의 K_d를 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 500nM 미만의 IC_{50} 및 500nM 미만의 K_d를 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 470nM 미만의 IC_{50} 및 470nM 미만의 K_d를 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 270nM 미만의 IC_{50} 및 270nM 미만의 K_d를 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 200nM 미만의 IC_{50} 및 200nM 미만의 K_d를 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 150nM 미만의 IC_{50} 및 150nM 미만의 K_d를 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 100nM 미만의 IC_{50} 및 100nM 미만의 K_d를 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 25% 초과의 저해율을 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 50% 초과의 저해율을 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 75% 초과의 저해율을 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 80% 초과의 저해율을 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 85% 초과의 저해율을 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 90% 초과의 저해율을 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 95% 초과의 저해율을 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 99% 초과의 저해율을 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인에 대한 결합에 의해서 Rho의 기능을 저해하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 10μM 미만의 IC_{50} 및 10μM 미만의 K_d를 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 1μM 미만의 IC_{50} 및 1μM 미만의 K_d를 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 500nM 미만의 IC_{50} 및 500nM 미만의 K_d를 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명

세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 270nM 미만의 IC_{50} 및 270nM 미만의 K_d를 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 200nM 미만의 IC_{50} 및 200nM 미만의 K_d를 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 150nM 미만의 IC_{50} 및 150nM 미만의 K_d를 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 130nM 미만의 IC_{50} 및 130nM 미만의 K_d를 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 100nM 미만의 IC_{50} 및 100nM 미만의 K_d를 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 25% 초과의 저해율을 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 50% 초과의 저해율을 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 75% 초과의 저해율을 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 80% 초과의 저해율을 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 85% 초과의 저해율을 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 90% 초과의 저해율을 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 95% 초과의 저해율을 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 99% 초과의 저해율을 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인에 대한 결합에 의해서 Rac의 기능을 저해하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 10μM 미만의 IC_{50} 및 10μM 미만의 K_d를 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 1μM 미만의 IC_{50} 및 1μM 미만의 K_d를 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 500nM 미만의 IC_{50} 및 500nM 미만의 K_d를 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 270nM 미만의 IC_{50} 및 270nM 미만의 K_d를 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 200nM 미만의 IC_{50} 및 200nM 미만의 K_d를 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 170nM 미만의 IC_{50} 및 170nM 미만의 K_d를 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 150nM 미만의 IC_{50} 및 150nM 미만의 K_d를 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 100nM 미만의 IC_{50} 및 100nM 미만의 K_d를 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 25% 초과의 저해율을 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체

에게, 20μM에서 50% 초과의 저해율을 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 75% 초과의 저해율을 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 80% 초과의 저해율을 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 85% 초과의 저해율을 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 90% 초과의 저해율을 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 95% 초과의 저해율을 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 99% 초과의 저해율을 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0239] 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 하나 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 2개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 3개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 4개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 5개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 6개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 7개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 8개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 9개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 10개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15,

Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 11개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 12개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 13개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 14개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 15개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 16개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 17개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 18개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 19개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 20개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 21개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 22개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 23개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 모두에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0240] 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31,

Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 하나 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 2개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 3개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 4개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 5개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 6개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 7개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 8개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 9개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 10개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 11개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 12개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 13개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 14개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119,

Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 15개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 16개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 17개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 18개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 19개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 20개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 21개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 22개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 23개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 모두에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0241] 일 실시형태에서, Ras는 DIRAS1; DIRAS2; DIRAS3; ERAS; GEM; HRAS; KRAS; MRAS; NKIRAS1; NKIRAS2; NRAS; RALA; RALB; RAP1A; RAP1B; RAP2A; RAP2B; RAP2C; RASD1; RASD2; RASL10A; RASL10B; RASL11A; RASL11B; RASL12; REM1; REM2; RERG; RERGL; RRAD; RRAS; 또는 RRAS2이다. 또 다른 실시형태에서, Ras는 HRAS, KRAS 또는 NRAS이다. 일 실시형태에서, Ras는 HRAS이다. 일 실시형태에서, Ras는 KRAS이다. 일 실시형태에서, Ras는 NRAS이다. 또 다른 실시형태에서, Ras는 본 명세서에 기재된 Ras의 돌연변이체 형태이다.

[0242] 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 하나 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 2개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 3개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18,

Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 4개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 5개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 6개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 7개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 8개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 9개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 10개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 11개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 12개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 13개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 14개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 15개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 16개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 17개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 모두에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0243] 일 실시형태에서, Rho는 RHOA; RHOB; RHOBTB1; RHOBTB2; RHOBTB3; RHOC; RHOD; RHOF; RHOG; RHOH; RHOJ; RHOQ; RHOU; RHOV; RND1; RND2; RND3; RAC1; RAC2; RAC3 또는 CDC42이다. 일 실시형태에서, Rho는 RHOA이다. 또 다른 실시형태에서, Rho는 본 명세서에 기재된 Rho의 돌연변이체 형태이다.

[0244] 일 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결

합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 하나 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 고도로 보존된 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 2개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 3개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 4개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 5개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 6개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 7개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 8개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 9개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 10개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 11개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 12개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 13개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 14개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 15개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 16개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17,

Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 17개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 18개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 모두에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0245] 일 실시형태에서, Rho는 Rac이다. 일 실시형태에서 Rac는 RAC1; RAC2; RAC3 또는 RHOG이다. 일 실시형태에서, Rac는 RAC1이다. 또 다른 실시형태에서, Rac는 본 명세서에 기재된 Rac의 돌연변이체 형태이다.

[0246] 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원에 대한 GTP 결합을 저해한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 Ras에 대한 GTP 결합을 저해한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 Rho에 대한 GTP 결합을 저해한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 Rac에 대한 GTP 결합을 저해한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 Ras 및 Rho에 대한 GTP 결합을 저해한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 Ras 및 Rac에 대한 GTP 결합을 저해한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 Rho 및 Rac에 대한 GTP 결합을 저해한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 Ras, Rho 및 Rac에 대한 GTP 결합을 저해한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 2000달톤 미만의 분자량을 갖는다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 1750달톤 미만의 분자량을 갖는다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 1500달톤 미만의 분자량을 갖는다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 1250달톤 미만의 분자량을 갖는다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 1000달톤 미만의 분자량을 갖는다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 750달톤 미만의 분자량을 갖는다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 665달톤 미만의 분자량을 갖는다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 500달톤 미만의 분자량을 갖는다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 옥사다이아졸, 티아다이아졸 또는 트라이아졸 모이어티를 함유한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 1,2,4-옥사다이아졸, 1,2,4-티아다이아졸, 1,2,4-트라이아졸 모이어티, 2-아실아미노티아졸, 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4-아민, 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4-올, 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4-(1H)-온, 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4(3H)-온, 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4(1H)-이민 또는 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4(3H)-이민 모이어티를 함유한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4-아민, 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4-올, 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4-(1H)-온, 2-(이미다졸-2-일)피리미딘-4-올, 2-(이미다졸-2-일)피리미딘-4(3H)-온, 2-(이미다졸-2-일)피리미딘-4(1H)-온, 2-(이미다졸-2-일)피리미딘-4-아민, 2-(이미다졸-2-일)피리미딘-4(3H)-이민, 2-(이미다졸-2-일)피리미딘-4(1H)-이민, 2-(이미다졸-4-일)피리미딘-4-올, 2-(이미다졸-4-일)피리미딘-4(3H)-온, 2-(이미다졸-4-일)피리미딘-4(1H)-온, 2-(이미다졸-4-일)피리미딘-4-아민, 2-(이미다졸-4-일)피리미딘-4(3H)-이민 또는 2-(이미다졸-4-일)피리미딘-4(1H)-이민 모이어티를 함유한다.

[0247] 일 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체를 투여하는 단계를 포함한다.

[0248] 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 관리하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체를 투여하는 단계를 포함한다.

[0249] 또한 본 명세서에는 이전에 암에 대해서 치료되었지만, 표준 요법에 대해서 반응성이 아닌 대상체, 뿐만 아니라 치료되지 않았던 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 대상체의 연령과 무관하게 대상체를 치료하는 방법이 또한 제공되지만, 일부 질환 또는 장애는 특정 연령 군에 보다 일반적이다. 문제가 되고 있는 질환 또는 병태를 치료하기 위한 시도로 수술이 진행되었던 대상체뿐만 아니라 수술이 진행되지 않았던 대상체를 치료하는 방법이 또한 제공된다. 암을 갖는 대상체는 이질적인 임상 징후 및 다양한 임상 결과를 갖기 때문에, 대상체에게 제공되는 치료는 그/그녀의 예후에 따라서 달라질 수 있다. 숙련된 임상의는 과도한 실험 없이 암을 갖는 개별 대상

체를 치료하는 데 효과적으로 사용될 수 있는 2차 작용제, 수술의 유형, 비약물 기반 표준 요법을 쉽게 결정할 수 있을 것이다.

[0250] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "암"은 고형 종양 및 혈액 유래 종양을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 용어 "암"은 방광, 뼈, 혈액, 뇌, 유방, 자궁경부, 흉부, 결장, 자궁내막, 식도, 눈, 두부, 신장, 간, 림프절, 폐, 구강, 목, 난소, 췌장, 전립선, 직장, 위, 고환, 인후 및 자궁을 포함하지만 이들로 제한되지 않는, 피부 조직, 기관, 혈액 및 혈관의 질환을 지칭한다. 구체적인 암은 진행성 악성 종양, 아밀로이드증, 신경모세포종, 수막종, 혈관주위세포종, 다발성 뇌 전이, 다형성 교모세포종, 교모세포종, 뇌 줄기 신경교종, 불량한 예후의 악성 뇌종양, 악성 신경교종, 재발성 악성 신경교종, 역형성 별아교세포종, 역형성 핍지교종, 신경내분비 종양, 직장 선암종, 듀크스(Dukes) C & D 결장직장암, 절제 불가능 결장직장암종, 전이성 간세포 암종, 카포시 육종, 핵형 급성 골수모구성 백혈병, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 피부 T-세포 림프종, 피부 B-세포 림프종, 광범위 큰 B-세포 림프종, 저등급 소포성 림프종, 악성 흑색종, 악성 중피종, 악성 흉수 중피종 증후군, 복막 암종, 유두상 장액성 암종, 여성 생식계 육종, 연조직 육종, 경피증, 피부 혈관염, 랑게르한스 세포 조직구증, 평활근육종, 진행성 섬유형성이상 근염, 호르몬 난치성 전립선암, 절제된 고-위험 연조직 육종, 절제 불가능한 간세포 암종, 발덴스트룀 마크로글로불린혈증, 무증상 골수종, 지연형 골수종, 나팔관 암, 안드로겐 비의존성 전립선암, 안드로겐 의존성 IV기 비-전이성 전립선암, 호르몬-불응성 전립선암, 화학요법-불응성 전립선암, 유두 갑상선 암종, 갑상선 여포 암종, 갑상선 수질 암종 및 평활근종을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0251] 특정 실시형태에서, 암은 고형 종양이다. 특정 실시형태에서, 고형 종양은 전이성이다. 특정 실시형태에서, 고형 종양은 약물-내성이다. 특정 실시형태에서, 고형 종양은 간세포 암종, 전립선암, 췌장암, 폐암, 난소암, 결장암, 소장암, 담관암, 자궁내막암, 피부암(흑색종), 자궁경부암, 요로암 또는 교모세포종이다.

[0252] 특정 실시형태에서, 암은 혈액 유래 종양이다. 특정 실시형태에서, 혈액 유래 종양은 전이성이다. 특정 실시형태에서, 혈액 유래 종양은 약물 내성이다. 특정 실시형태에서, 암은 백혈병이다.

[0253] 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 치료적 유효량의 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체를 투여함으로써 다양한 유형의 백혈병, 예컨대, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수구성 백혈병(CML), 급성 림프모구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML) 및 급성 골수모구성 백혈병(AML)을 치료, 예방 또는 관리하는 방법을 포함한다.

[0254] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 대상체에서 급성 백혈병을 치료, 예방 또는 관리하는 방법을 포함한다. 일부 실시형태에서, 급성 백혈병은 급성 골수성 백혈병(AML)이며, 이것은 미분화 AML(M0), 골수모구성 백혈병(M1), 골수모구성 백혈병(M2), 전골수구성 백혈병(M3 또는 M3 변이체(M3V)), 골수단핵구 백혈병(호산구증가증이 동반된 M4 또는 M4 변이체(M4E)), 단핵구 백혈병(M5), 적백혈병(M6) 및 거핵아구 백혈병(M7)을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 일 실시형태에서, 급성 골수성 백혈병은 미분화 AML(M0)이다. 일 실시형태에서, 급성 골수성 백혈병은 골수모구성 백혈병(M1)이다. 일 실시형태에서, 급성 골수성 백혈병은 골수모구성 백혈병(M2)이다. 일 실시형태에서, 급성 골수성 백혈병은 전골수구성 백혈병(M3 또는 M3 변이체 (M3V))이다. 일 실시형태에서, 급성 골수성 백혈병은 골수단핵구 백혈병(호산구증가증이 동반된 M4 또는 M4 변이체(M4E))이다. 일 실시형태에서, 급성 골수성 백혈병은 단핵구 백혈병(M5)이다. 일 실시형태에서, 급성 골수성 백혈병은 적백혈병(M6)이다. 일 실시형태에서, 급성 골수성 백혈병은 거핵아구 백혈병(M7)이다. 따라서, 대상체에서 급성 골수성 백혈병을 치료, 예방 또는 관리하는 방법은 대상체에게 단독으로 또는 조합하여 급성 골수성 백혈병을 치료, 예방 또는 관리하기에 효과적인 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체의 양을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 대상체에게 급성 골수성 백혈병을 치료, 예방 또는 관리하기에 효과적인 양으로 제2 활성제와 조합하여 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체를 투여하는 단계를 포함한다.

[0255] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 대상체에서 급성 림프구성 백혈병(ALL)을 치료, 예방 또는 관리하는 방법을 포함한다. 일부 실시형태에서, 급성 림프구성 백혈병은 골수(B-세포), 흉선(T-세포) 및 림프절의 아세포에서 기원한 백혈병을 포함한다. 급성 림프구성 백혈병은 French-American-British(FAB) 형태학적 분류법에 따라서 L1 - 성숙하게-보이는(Mature-appearing) 림프모구(T 세포 또는 프리(pre)-B-세포), L2 - 미성숙 및 다형성(pleomorphic)(다양한 형상의) 림프모구(T-세포 또는 프리-B-세포) 및 L3 - 림프모구(B-세포; 버킷 세포)으로서 분류될 수 있다. 일 실시형태에서, 급성 림프구성 백혈병은 골수의 아세포(B-세포)에서 기원한다. 일 실시형태에서, 급성 림프구성 백혈병은 흉선(T-세포)에서 기원한다. 일 실시형태에서, 급성 림프구성 백혈병은 림프절에서 기원한다. 일 실시형태에서, 급성 림프구성 백혈병은 성숙하게-보이는 림프모구(T-세포 또는 프리-

B-세포)를 특징으로 하는 L1 유형이다. 일 실시형태에서, 급성 림프구성 백혈병은 미성숙 및 다형성(다양한 형상의) 림프모구(T-세포 또는 프리-B-세포)를 특징으로 하는 L2 유형이다. 일 실시형태에서, 급성 림프구성 백혈병은 림프모구(B-세포; 버킷 세포)를 특징으로 하는 L3 유형이다. 특정 실시형태에서, 급성 림프구성 백혈병은 T 세포 백혈병이다. 일 실시형태에서, T-세포 백혈병은 말초 T-세포 백혈병이다. 또 다른 실시형태에서, T-세포 백혈병은 T-세포 림프모구성 백혈병이다. 또 다른 실시형태에서, T-세포 백혈병은 피부 T-세포 백혈병이다. 또 다른 실시형태에서, T-세포 백혈병은 성인 T-세포 백혈병이다. 따라서, 대상체에서 급성 림프구성 백혈병을 치료, 예방 또는 관리하는 방법은 대상체에게 단독으로 또는 제2 작용제와 조합하여 급성 림프구성 백혈병을 치료, 예방 또는 관리하기에 효과적인 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체의 양을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 대상체에게 급성 림프구성 백혈병을 치료, 예방 또는 관리하기에 효과적인 양으로 제2 활성제와 조합하여 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체를 투여하는 단계를 포함한다.

[0256] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 대상체에서 만성 골수성 백혈병(CML)을 치료, 예방 또는 관리하는 방법을 포함한다. 방법은 대상체에게 만성 골수성 백혈병을 치료, 예방 또는 관리하기에 효과적인 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체의 양을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 대상체에게 만성 골수성 백혈병을 치료, 예방 또는 관리하기에 효과적인 양으로 제2 활성제와 조합하여 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체를 투여하는 단계를 포함한다.

[0257] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 대상체에서 만성 림프구성 백혈병(CLL)을 치료, 예방 또는 관리하는 방법을 포함한다. 방법은 대상체에게 만성 림프구성 백혈병을 치료, 예방 또는 관리하기에 효과적인 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체의 양을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 대상체에게 만성 림프구성 백혈병을 치료, 예방 또는 관리하기에 효과적인 양으로 제2 활성제와 조합하여 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체를 투여하는 단계를 포함한다.

[0258] 특정 실시형태에서, 본 명세서에는 신장 기능이 손상된 대상체에서 질환을 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법이 제공된다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에는 신장 기능이 손상된 대상체에서 암을 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법이 제공된다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에는 비제한적으로 질환, 노화 또는 다른 대상체 인자로 인해서 신장 기능이 손상된 대상체에게 적절한 용량 조정을 제공하는 방법이 제공된다.

[0259] 특정 실시형태에서, 본 명세서에는 비호지킨 림프종을 비롯한 림프종을 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에는 예후 인자를 사용하는, 광범위 큰 B-세포 림프종(DLBCL)을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 비호지킨 림프종(NHL)의 치료 또는 관리를 위한 방법이 제공된다.

[0260] 특정 실시형태에서, 본 명세서에는 손상된 신장 기능 또는 이의 증상을 갖는 대상체에서 재발/난치성 다발성 골수종을 비롯한 다발성 골수종을 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법이 제공되며, 이 방법은 치료적 유효량의 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체를 손상된 신장 기능을 갖는 재발/난치성 다발성 골수종을 갖는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0261] 특정 실시형태에서, 화합물의 치료적 또는 예방적 유효량은 약 0.005 내지 약 1,000mg/일, 약 0.01 내지 약 500 mg/일, 약 0.01 내지 약 250mg/일, 약 0.01 내지 약 100mg/일, 약 0.1 내지 약 100mg/일, 약 0.5 내지 약 100 mg/일, 약 1 내지 약 100mg/일, 약 0.01 내지 약 50mg/일, 약 0.1 내지 약 50mg/일, 약 0.5 내지 약 50mg/일, 약 1 내지 약 50mg/일, 약 0.02 내지 약 25mg/일, 약 0.05 내지 약 10mg/일, 약 0.05 내지 약 5mg/일, 약 0.1 내지 약 5mg/일 또는 약 0.5 내지 약 5mg/일이다.

[0262] 특정 실시형태에서, 치료적 또는 예방적 유효량은 약 0.1, 약 0.2, 약 0.5, 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 15, 약 20, 약 25, 약 30, 약 40, 약 45, 약 50, 약 60, 약 70, 약 80, 약 90, 약 100 또는 약 150mg/일이다.

[0263] 일 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 병태에 대한 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체의 제안된 1일 용량 범위는 1일당 약 0.5mg 내지 약 50mg의 범위이며, 일 실시형태에서 1일 1회 단일 용량으로 또는 하루 종일에 걸쳐서 분할된 용량으로 제공된다. 일부 실시형태에서, 투여량은 약 1mg 내지 약 50mg/일 범위이다. 다른 실시형태에서, 투여량은 약 0.5 내지 약 5mg/일 범위이다. 구체적인 1일 용량은 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 또는 50mg/일을 포함한다.

[0264] 구체적인 실시형태에서, 제안된 시작 투여량은 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25 또는 50mg/일일 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 제안된 시작 투여량은 0.5, 1, 2, 3, 4 또는 5mg/일일 수 있다. 용량은 15, 20, 25,

30, 35, 40, 45 및 50mg/일까지 증가될 수 있다. 구체적인 실시형태에서, 화합물은 약 25mg/일의 양으로 투여될 수 있다. 특정 실시형태에서, 화합물은 약 10mg/일의 양으로 투여될 수 있다. 특정 실시형태에서, 화합물은 약 5mg/일의 양으로 투여될 수 있다. 특정 실시형태에서, 화합물은 약 4mg/일의 양으로 투여될 수 있다. 특정 실시형태에서, 화합물은 약 3mg/일의 양으로 투여될 수 있다.

[0265] 특정 실시형태에서, 치료적 또는 예방적 유효량은 약 0.001 내지 약 100mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 50mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 25mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 10mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 9mg/kg/일, 0.01 내지 약 8mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 7mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 6mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 5mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 4 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 3mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 2mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 1mg/kg/일 또는 약 0.01 내지 약 0.05mg/kg/일이다.

[0266] 투여 용량은 mg/kg/일 이외의 단위로 표현될 수 있다. 예를 들어, 비경구 투여를 위한 용량은 mg/㎡/일로 표현될 수 있다. 당업자라면 대상체의 키 또는 체중 또는 이들 둘 다를 고려하여 용량을mg/kg/일에서 mg/㎡/일로 변환시키는 방법을 명확하게 알 것이다(www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm 참고). 예를 들어, 65kg인 인간의 경우 1mg/kg/일의 용량은 대략적으로 38mg/㎡/일과 동일하다.

[0267] 특정 실시형태에서, 투여되는 화합물의 양은 정상 상태에서 약 0.001 내지 약 500μM, 약 0.002 내지 약 200μM, 약 0.005 내지 약 100μM, 약 0.01 내지 약 50μM, 약 1 내지 약 50μM, 약 0.02 내지 약 25μM, 약 0.05 내지 약 20μM, 약 0.1 내지 약 20μM, 약 0.5 내지 약 20μM 또는 약 1 내지 약 20μM의 범위의 화합물 혈장 농도를 제공하기에 충분하다.

[0268] 다른 실시형태에서, 투여되는 화합물의 양은 정상 상태에서 약 5 내지 약 100nM, 약 5 내지 약 50nM, 약 10 내지 약 100nM, 약 10 내지 약 50nM 또는 약 50 내지 약 100nM의 범위의 화합물 혈장 농도를 제공하기에 충분하다.

[0269] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "정상 상태에서의 혈장 농도"는 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체의 투여 기간 후에 도달되는 농도이다. 정상 상태에 도달하면, 화합물의 혈장 농도의 시간 의존적인 곡선에서 최소한의 피크 및 최저점이 나타난다.

[0270] 특정 실시형태에서, 투여되는 화합물의 양은 약 0.001 내지 약 500μM, 약 0.002 내지 약 200μM, 약 0.005 내지 약 100μM, 약 0.01 내지 약 50μM, 약 1 내지 약 50μM, 약 0.02 내지 약 25μM, 약 0.05 내지 약 20μM, 약 0.1 내지 약 20μM, 약 0.5 내지 약 20μM 또는 약 1 내지 약 20μM의 범위의 화합물의 최대 혈장 농도(피크 농도)를 제공하기에 충분하다.

[0271] 특정 실시형태에서, 투여되는 화합물의 양은 약 0.001 내지 약 500μM, 약 0.002 내지 약 200μM, 약 0.005 내지 약 100μM, 약 0.01 내지 약 50μM, 약 1 내지 약 50μM, 약 0.01 내지 약 25μM, 약 0.01 내지 약 20μM, 약 0.02 내지 약 20μM, 약 0.02 내지 약 20μM, 또는 약 0.01 내지 약 20μM의 범위의 화합물의 최소 혈장 농도(최저 농도)를 제공하기에 충분하다.

[0272] 특정 실시형태에서, 투여되는 화합물의 양은 약 100 내지 약 100,000 ng*hr/㎖, 약 1,000 내지 약 50,000 ng*hr/㎖, 약 5,000 내지 약 25,000 ng*hr/㎖ 또는 약 5,000 내지 약 10,000 ng*hr/㎖의 화합물의 곡선 하 면적(AUC)을 제공하기에 충분하다.

[0273] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 중 하나로 치료될 대상체는 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체의 투여 전에 항암 요법으로 치료되지 않았다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 중 하나로 치료될 대상체는 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체의 투여 전에 항암 요법으로 치료되었다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 중 하나로 치료될 대상체는 항암 요법에 대한 약물 내성이 발생하였다.

[0274] 본 명세서에 제공된 방법은 대상체의 연령과 무관하게 환자를 치료하는 방법을 포함하지만, 일부 질환 또는 장애는 특정 연령 군에 보다 일반적이다.

[0275] 치료될 질환 및 대상체의 병태에 따라, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 경구, 비경구(예를 들어, 근육내, 복강내, 정맥내, CIV, 낭내 주사 또는 주입, 피하 주사, 또는 이식물), 흡입, 비강, 질, 직장, 설하, 또는 국소(예를 들어, 경피 또는 국부) 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 단독으로 또는 각각의 투여 경로에 적절한 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 담체, 아주반트 및 비히클과 함께 적절한 투여 단위로 제형화될 수 있다.

[0276] 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 경구로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 본

명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 비경구로 투여된다. 추가의 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 정맥내로 투여된다.

[0277] 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 단일 용량, 예를 들어, 단일 볼러스 주사(bolus injection)로서 또는 경구 정제 또는 환제로서; 또는 일정 시간에 걸쳐서, 예컨대, 일정 시간에 걸쳐서 연속 주입으로 또는 일정 시간에 걸쳐서 분할된 볼러스 용량으로 전달될 수 있다. 화합물은 필요에 따라서, 예를 들어 대상체가 안정적인 질환 또는 퇴행을 경험할 때까지, 또는 대상체가 질환 진행 또는 허용되지 않는 독성을 경험할 때까지 반복 투여될 수 있다. 예를 들어, 고형 종양의 경우 안정적인 질환은 일반적으로 측정 가능한 병변의 수직 직경이 최후 측정치로부터 25% 이상 증가하지 않았다는 것을 의미한다(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Guidelines, Journal of the National Cancer Institute 92(3): 205 216 (2000)). 안정적인 질환 또는 이의 부재는 당업계에 공지된 방법, 예컨대, 환자 증상의 평가, 검진, X선, CAT, PET, 또는 MRI 스캔을 사용하여 영상화한 종양의 시각화 및 다른 일반적으로 허용되는 평가 양식에 의해 결정된다.

[0278] 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 1일 1회(QD) 투여되거나, 1일 수 회의 투여, 예컨대, 1일 2회(BID), 1일 3회(TID), 및 1일 4회(QID)로 분할될 수 있다. 또한, 투여는 연속적(즉, 연속해서 매일 또는 날마다), 간헐적, 예를 들어 주기적(즉, 수 일, 수 주 또는 수 개월의 휴약기 포함)일 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "매일"은 치료 화합물, 예컨대, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체가, 예를 들어 일정 기간 동안 날마다 1회 또는 1회 초과로 투여된다는 것을 의미하도록 의도된다. 용어 "연속적"이란 치료 화합물, 예컨대, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체가 적어도 10일 내지 52주의 연속된 기간 동안 매일 투여된다는 것을 의미하도록 의도된다. 용어 "간헐적" 또는 "간헐적으로"는 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 규칙적인 또는 불규칙적인 간격으로 중단하고 시작하는 것을 의미하도록 의도된다. 예를 들어, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체의 간헐적 투여는 1주에 1 내지 6일 동안 투여하는 것, 주기적으로 투여하는 것(예를 들어, 연속해서 2 내지 8주 동안 매일 투여한 후에, 최대 1주 동안의 투여하지 않는 휴약기를 가짐), 또는 격일로 투여하는 것이다. 용어 "주기"는 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 치료 화합물, 예컨대, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체가 매일 또는 연속적으로 투여되지만, 휴약기가 있다는 것을 의미하도록 의도된다. 일부 이러한 실시형태에서, 투여는 2 내지 6일 동안 1일 1회, 그 다음 5 내지 7일 동안 투여하지 않는 휴약기가 있다.

[0279] 일부 실시형태에서, 투여 빈도는 대략 매일 투여 내지 대략 매달 투여의 범위이다. 특정 실시형태에서, 투여는 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회, 2일에 1회, 주 2회, 매주 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 또는 4주마다 1회이다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 1일 1회 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 1일 2회 투여된다. 추가의 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 1일 3회 투여된다. 추가의 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 1일 4회 투여된다.

[0280] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 1일 내지 6개월, 1주 내지 3개월, 1주 내지 4주, 1주 내지 3주, 또는 1주 내지 2주 동안 1일 1회 투여된다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 1주, 2주, 3주, 또는 4주 동안 1일 1회 투여된다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 4일 동안 1일 1회 투여된다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 5일 동안 1일 1회 투여된다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 6일 동안 1일 1회 투여된다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 1주 동안 1일 1회 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 2주 동안 1일 1회 투여된다. 추가의 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 3주 동안 1일 1회 투여된다. 추가로 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 4주 동안 1일 1회 투여된다.

[0281] **제2 활성제와의 병용 요법**

[0282] 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 또한 본 명세서에 기재된 암의 치료 및/또는 예방에 유용한 다른 치료제와 조합될 수 있거나, 또는 그와 조합하여 사용될 수 있다.

[0283] 일 실시형태에서, 본 명세서에는 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체를 1종 이상의 제2 활성제와 조합하여, 선택적으로 방사선 요법, 수혈, 또는 수술과 조합하여 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료, 예방 또는 관리 방법이 제공된다. 제2 활성제의 예는 본 명세서에 개시되어 있다.

[0284] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 본 명세서에서 사용된 용어 "조합하여"란 1종 초과의 요법(예를 들어, 1종

이상의 예방제 및/또는 치료제)의 사용을 포함한다. 그러나, 용어 "조합하여"를 사용하는 것은 요법(예를 들어, 예방제 및/또는 치료제)이 질환 또는 장애를 갖는 대상체에게 투여되는 순서를 제한하지 않는다. 제1 요법(예를 들어, 예방제 또는 치료제, 예컨대, 본 명세서에서 제공된 화합물, 예를 들어, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체)은 제2 요법(예를 들어, 예방제 또는 치료제)의 투여 전에(예를 들어, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주, 또는 12주 전에), 그와 동시에, 또는 그 후에(예를 들어, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주, 또는 12주 후에) 대상체에 투여될 수 있다. 삼중 요법 또한 본 명세서에서 고려된다.

[0285] 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체 및 1종 이상의 제2 활성제를 대상체에게 투여하는 것은 동일한 또는 상이한 투여 경로에 의해 동시에 또는 순차적으로 발생할 수 있다. 특정 활성제를 위해 사용되는 특정 투여 경로의 적합성은 활성제 자체(예를 들어, 혈류로 들어가기 전에 분해 없이 경구 투여될 수 있는지의 여부) 및 치료될 암에 따라 좌우될 것이다.

[0286] 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체의 투여 경로는 제2 요법의 투여 경로와 독립적이다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 경구로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 정맥내로 투여된다. 따라서, 이러한 실시형태에 따라서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 경구 또는 정맥내 투여되고, 제2 요법은 경구로, 비경구로, 복강내로, 정맥내로, 동맥내로, 경피로, 설하로, 근육내로, 직장으로, 협측을 통해, 비강내로, 리포좀에 의해, 흡입을 통해, 질로, 안내로, 카테터(catheter) 또는 스텐트(stent)에 의한 국부 전달을 통해, 피하로, 지방내로, 관절내로, 척추강내로, 또는 서방형 투여형으로 투여된다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체 및 제2 요법은 동일한 투여 방식에 의해, 경구로 또는 IV로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체이 어느 하나의 투여 방식으로, 예를 들어 IV로 투여되고, 반면에 제2 작용제(항암제)는 또 다른 투여 방식으로, 예를 들어 경구로 투여된다.

[0287] 일 실시형태에서, 제2 활성제는 약 1 내지 약 1000mg, 약 5 내지 약 500mg, 약 10 내지 약 350mg 또는 약 50 내지 약 200mg의 양으로 1일 1회 또는 2회 정맥내로 또는 피하로 투여된다. 제2 활성제의 구체적인 양은 사용되는 특정 작용제, 치료 또는 관리될 질환의 유형, 질환의 중증도 및 병기, 및 본 명세서에서 제공된 화합물 또는 이의 유도체 및 대상체에게 함께 투여되는 선택적인 추가 활성제의 양에 좌우될 것이다.

[0288] 하나 이상의 제2 활성 성분 또는 작용제는 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에서 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체와 함께 사용될 수 있다. 제2 활성제는 거대 분자(예를 들어, 단백질) 또는 소분자(예를 들어, 합성 무기, 유기금속 또는 유기 분자)일 수 있다.

[0289] 거대 분자 활성제의 예는 조혈 성장 인자, 사이토카인, 및 단클론성 및 다클론성 항체, 특히 암 항원에 대한 치료 항체가 포함되지만 이들로 제한되지 않는다. 전형적인 거대 분자 활성제는 생물 분자, 예컨대, 자연 발생 또는 합성 또는 재조합 단백질이다. 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 특히 유용한 단백질은 시험관내 또는 생체내에서 조혈 전구 세포 및 면역학적으로 활성인 생성(poietic) 세포의 생존 및/또는 증식을 자극하는 단백질을 포함한다. 다른 유용한 단백질은 시험관내 또는 생체내에서 세포에서 활성(committed) 적혈구 간세포(progenitor)의 분열 및 분화를 자극한다. 특정 단백질은 특정 단백질은 인터류킨, 예컨대, IL-2(재조합 IL-II("rIL2") 및 카나리폭스 IL-2 포함), IL-10, IL-12, 및 IL-18; 인터페론, 예컨대, 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-n1, 인터페론 알파-n3, 인터페론 베타-Ia, 및 인터페론 감마-Ib; GM-CF 및 GM-CSF; 및 EPO를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0290] 특정 실시형태에서, GM-CSF, G-CSF, SCF 또는 EPO는 약 1 내지 약 750mg/㎡/일, 약 25 내지 약 500mg/㎡/일, 약 50 내지 약 250mg/㎡/일 또는 약 50 내지 약 200mg/㎡/일 범위의 양으로 4 또는 6주의 주기로 약 5일 동안 피하 투여된다. 특정 실시형태에서, GM-CSF는 약 60 내지 약 500mcg/㎡의 양으로 정맥내로 2시간에 걸쳐서 또는 약 5 내지 약 12mcg/㎡/일의 양이 피하로 투여될 수 있다. 특정 실시형태에서, G-CSF는 초기에 약 1mcg/kg/일의 양이 피하 투여될 수 있고, 총 과립구 수치의 상승에 따라 조정될 수 있다. G-CSF의 유지 용량이 약 300(소아 대상체에서) 또는 480mcg의 양으로 피하 투여될 수 있다. 특정 실시형태에서, EPO는 주 3회 10,000단위의 양으로 피하 투여될 수 있다.

[0291] 방법 및 조성물에 사용될 수 있는 특정 단백질은 미국에서 상표명 뉴포겐NEUPOGEN(등록상표)(암젠사(Amgen), 미국 캘리포니아주 싸우전드 오크스 소재) 하에 판매되는 필그라스팀; 미국에서 상표명 LEUKINE(등록상표)(이뮤넥스사(Immunex), 미국 워싱턴주 시애틀 소재) 항 판매되는 사그라모스팀; 및 미국에서 상표명 EPGEN(등록상표)

(암젠사, 미국 캘리포니아주 싸우전드 오크스 소재) 하에 판매되는 재조합 EPO를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0292] GM-CSF의 재조합 및 돌연변이 형태는 미국 특허 제5,391,485호; 제5,393,870호; 및 제5,229,496호에 개시된 바와 같이 제조할 수 있고; 이들 특허 모두는 그 전문이 본 명세서에 참고로 포함된다. G-CSF의 재조합 및 돌연변이 형태는 미국 특허 제4,810,643호; 제4,999,291호; 제5,528,823호; 및 제5,580,755호에 개시된 바와 같이 제조할 수 있고; 이들 특허 모두는 그 전문이 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0293] 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체와 조합하여 사용하기 위한 네이티브, 자연 발생 및 재조합 단백질이 또한 제공된다. 그들이 기원하는 단백질의 약리학적 활성도의 적어도 일부를 생체내에서 나타내는 자연 발생 단백질의 돌연변이체 및 유도체(예를 들어, 변형 형태)가 추가로 포함된다. 돌연변이체의 예는 단백질의 자연 발생 형태에서의 상응하는 잔기와 상이한 하나 이상의 아미노산 잔기를 갖는 단백질을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 또한, 용어 "돌연변이체"는 자연 발생 형태(예를 들어, 비글리코실화 형태)에 보통 존재하는 탄수화물 잔기가 결핍된 단백질이 포함된다. 유도체의 예는 페길화 유도체 및 융합 단백질, 예컨대, IgG1 또는 IgG3의 단백질 또는 관심대상 단백질의 활성 부분에 대한 융합에 의해 형성된 단백질을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다(예를 들어, 문헌[Penichet, M.L. and Morrison, S.L., J. Immunol. Methods 248:91-101 (2001)] 참고).

[0294] 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체와 조합하여 사용될 수 있는 항체는 단클론성 항체 및 다클론성 항체를 포함한다. 항체의 예는 트라스투주맙 (Herceptin(등록상표)), 리툭시맙(Rituxan(등록상표)), 베바시주맙(Avastin(상표명)), 퍼투주맙(Omnitarg(상표명)), 토시투모맙(Bexxar(등록상표)), 에드레콜로맙(Panorex(등록상표)) 및 G250을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 클라트레이트 또는 다형체는 또한 항-TNF-α 항체, 및/또는 항-EGFR 항체, 예를 들어, Erbitux(등록상표) 또는 파니투무맙 등과 조합될 수 있거나 또는 이와 조합하여 사용될 수 있다.

[0295] 거대 분자 활성제는 항암 백신의 형태로 투여될 수 있다. 예를 들어, 사이토카인, 예컨대, IL-2, G-CSF 및 GM-CSF를 분비하거나 이들의 분비를 초래하는 백신이 제공된 방법 및 약제학적 조성물에 사용될 수 있다(예를 들어, 문헌[Emens, L.A., et al., Curr. Opinion Mol. Ther. 3(1):77-84 (2001)] 참고).

[0296] 소분자인 제2 활성제가 또한 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체의 투여와 연관된 이상 반응을 완화시키도록 사용될 수 있다. 그러나, 일부 거대 분자와 마찬가지로, 다수가 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체과 함께 (예를 들어, 그 전에, 그 후에 또는 동시에) 투여될 때 상승작용적 효과를 제공할 수 있는 것으로 여겨진다. 소분자 제2 활성제의 예는 항암제, 항생제, 면역억제제 및 스테로이드를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0297] 특정 실시형태에서, 제2 작용제는 HSP 저해제, 프로테아좀 저해제, FLT3 저해제 또는 TOR 카이나제 저해제이다.

[0298] 본 명세서에 기재된 방법 또는 조성물에서 사용될 항암제의 예는 하기를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다: 아시비신; 아클라루비신; 아코다졸 염산염; 아크로닌; 아도젤레신; 알데스류킨; 알트레타민; 암보마이신; 아메탄트론 아세트산염; 암사크린; 아나스트로졸; 안트라마이신; 아스파라기나제; 아스퍼린; 아자시티딘; 아제테파; 아조토마이신; 바티마스타트; 벤조데파; 바이칼루타마이드; 비산트렌 염산염; 비스나파이드 디메실레이트; 비젤레신; 블레오마이신 황산염; 브레퀴나르 나트륨; 브로피리민; 부설판; 칵티노마이신; 칼루스테론; 카라세마이드; 카베티머; 카보플라틴; 카무스틴; 카루비신 염산염; 카르젤레신; 세데핀골; 셀레콕시브(COX-2 저해제); 클로람부실; 시롤마이신; 시스플라틴; 클라드리빈; 클로파라빈, 크리스나톨 메실레이트; 사클로포스파마이드; Ara-C; 다카바진; 닥티노마이신; 다우노루비신 염산염; 데시타빈; 덱소르마플라틴; 데자구아닌; 데자구아닌 메실레이트; 디아지쿠온; 도세탁셀; 독소루비신; 독소루비신 염산염; 드롤록시펜; 드롤록시펜 시트르산염; 드로모스타놀론 프로피오네이트; 두아조마이신; 에다트렉세이트; 에플로르니틴 염산염; 엘사미트루신; 엔로플라틴; 엔프로메이트; 에피프로피딘; 에피루비신 염산염; 에르불로졸; 에소루비신 염산염; 에스트라무스틴; 에스트라무스틴 인산나트륨염; 에타니다졸; 에토포사이드; 에토포시드 인산염; 에토프린; 파드로졸 염산염; 파자라빈; 펜레티나이드; 플록수리딘; 플루다라빈 염산염; 플루오로우라실; 플루로시타빈; 포스퀴돈; 포스트리에신 나트륨; 젬시타빈; 젬시타빈 염산염; 하이드록시유레아; 이다루비신 염산염; 이포스파마이드; 일모포신; 이프로플라틴; 이리노테칸; 이리노테칸 염산염; 란레오타이드 아세트산염; 레트로졸; 류프롤라이드 아세트산염; 리아로졸 염산염; 로메트렉솔 나트륨; 로무스틴; 로속산트론 염산염; 마소프로콜; 마이탄신; 메클로레타민 염산염; 메게스트롤 아세트산염; 멜렌게스트롤 아세트산염; 멜파란; 메노가릴; 머캅토퓨린; 메토트렉세이트; 메토트렉세이트 나트륨; 메토프린; 메투레데파; 미틴도마이드; 미토카신; 미토크로민; 미토길린; 미토말신; 미토마이신;

미토스퍼; 미토탄; 미톡산트론 염산염; 마이코페놀산; 노코다졸; 노갈라마이신; 오마세탁신; 오마플라틴; 옥시수란; 파클리탁셀; 페가스파가제; 펠리오마이신; 펜타무스틴; 페플로마이신 황산염; 퍼포스파마이드; 피포브로만; 피포설판; 피록산트론 염산염; 플리카마이신; 플로메스탄; 포르피머 나트륨; 포르피로마이신; 프레드니무스틴; 프로카르바진 염산염; 퓨로마이신; 퓨로마이신 염산염; 피라조푸린; 리보프린; 사핀골; 사핀골 염산염; 세무스틴; 심트라젠; 소라페닙; 스파포세이트 나트륨; 스파르소마이신; 스피로게르마늄 염산염; 스피로무스틴; 스피로플라틴; 스트렙토니그린; 스트렙토조신; 설로페너; 탈리소마이신; 테코갈란 나트륨; 탁소테레; 테가퍼; 텔록산트론 염산염; 테모포르핀; 테니포사이드; 테록시론; 테스토락톤; 티아미프린; 티오구아닌; 티오테파; 티아조푸린; 티라파자민; 토레미펜 시트르산염; 트레스톨론 아세트산염; 트리시리빈 인산염; 트리메트렉세이트; 트리메트렉세이트 글루쿠로네이트; 트리프토렐린; 투불로졸 염산염; 우라실 머스타드; 우레데파; 바프레오타이드; 베르테포르핀; 빈블라스틴 황산염; 빈크리스틴 황산염; 빈데신; 빈데신 황산염; 비네피딘 황산염; 빈글리시네이트 황산염; 빈류로신 황산염; 비노렐빈 타트르산염; 빈로시딘 황산염; 빈졸리딘 황산염; 보로졸; 제니플라틴; 지노스타틴; 및 조루비신 염산염.

[0299] 방법 또는 조성물에 포함되는 다른 항암 약물은 하기를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다: 20-에피-1,25 다이하드록시비타민 D3; 5-에티닐우라실; 아비라테론; 아클라루비신; 아실풀벤; 아데시페놀; 아도젤레신; 알데스류킨; ALL-TK 길항제; 알트레타민; 암바무스틴; 아미독스; 아미포스틴; 아미노레불린산; 암루비신; 암사크린; 아나그렐라이드; 아나스트로졸; 안드로그라폴라이드; 혈관신생 저해제; 길항제 D; 길항제 G; 안타렐릭스; 항-도르살라이징(dorsalizing) 형태형성 단백질-1; 항안드로겐 전립선 암종; 항에스트로겐; 항네오플라스톤; 안티센스 올리고뉴클레오타이드; 아피디콜린 글리시네이트; 아포토시스 유전자 조절제; 아포토시스 조절인자; 아퓨린산; 아라-CDP-DL-PTBA; 아르기닌 데아미나제; 아술라크린; 아타메스탄; 아트리무스틴; 악시나스타틴 1; 악시나스타틴 2; 악시나스타틴 3; 아자세트론; 아자톡신; 아자타이로신; 바카틴 III 유도체; 발라놀; 바티마스타트; BCR/ABL 길항제; 벤조클로린; 벤조일스타우로스포린; 베타 락탐 유도체; 베타-알레틴; 베타클라마이신 B; 베툴린산; b-FGF 저해제; 바이칼루타마이드; 비산트렌; 비스아지리딘일스퍼민; 비스나파이드; 비스트라텐 A; 비젤레신; 브레플레이트; 브로피리민; 부도티탄; 부티오닌 설폭시민; 칼시포트라이올; 칼포스틴 C; 캄토테신 유도체; 카페시타빈; 카복스아마이드-아미노-트라이아졸; 카복시아미도트라이아졸; CaRest M3; CARN 700; 연골 유래 저해제; 카젤레신; 카제인 카이나제 저해제(ICOS); 카스타노스퍼민; 세크로핀 B; 세트로렐릭스; 클로른스; 클로로퀴녹살린 설폰아마이드; 시카프로스트; 시스-포피린; 클라드리빈; 클로미펜 유사체; 클로트라이마졸; 콜리스마이신 A; 콜리스마이신 B; 콤브레타스타틴 A4; 콤브레타스타틴 유사체; 코나게닌; 크람베시딘 816; 크리스나톨; 크립토피신 8; 크립토피신 A 유도체; 큐라신 A; 사이클로펜트안트라퀴논; 사이클로플라탐; 사이페마이신; Ara-C 옥포스페이트; 세포용해 인자; 사이토스타틴; 다클릭시맙; 데시타빈; 데하이드로디뎀닌 B; 데스로렐린; 덱사메타손; 덱시포스파마이드; 덱스라족산; 덱스베라파밀; 다이아지쿠온; 다이뎀닌 B; 다이독스; 다이에틸노르스퍼민; 다이하이드로-5-아자사이티딘; 다이하이드로탁솔-9; 다이옥사마이신; 다이페닐 스피로무스틴; 도세탁셀; 도코사놀; 돌라세트론; 독시플루리딘; 독소루비신; 드롤록시펜; 드로나비놀; 듀오카마이신 SA; 에브셀렌; 에코무스틴; 에델포신; 에드레콜로맙; 에플로르니틴; 엘레멘; 에미테퍼; 에피루비신; 에프리스테라이드; 에스트라무스틴 유사체; 에스트로겐 효능제; 에스트로겐 길항제; 에타니다졸; 에토포사이드 인산염; 엑세메스탄; 파드로졸; 파자라빈; 펜레티나이드; 필그라스팀; 피나스테라이드; 플라보피리돌; 플레젤라스틴; 플루아스테론; 플루다라빈; 플루오로다우노루니신 염산염; 포르페니멕스; 포르메스탄; 포스트리에신; 포테무스틴; 가돌리늄 텍사피린; 질산갈륨; 갈로시타빈; 가니렐릭스; 젤라틴분해효소 저해제; 젬시타빈; 글루타티온 저해제; 헵설팜; 헤레굴린; 헥사메틸렌 비스아세트아마이드; 하이페리신; 이반드론산; 이다루비신; 이독시펜; 이드라만톤; 일모포신; 일로마스타트; 이마티닙(예를 들어, Gleevec(등록상표), 이미퀴모드; 면역자극성 펩타이드; 인슐린-유사 성장 인자-1 수용체 저해제; 인터페론 효능제; 인터페론; 인터류킨; 이오벤구안; 아이오도독소루비신; 이포메아놀-4; 이로플락트; 이르소글라딘; 이소벤가졸; 아이소호모할리콘드린 B; 이타세트론; 자스플라키놀라이드; 카하랄라이드 F; 라멜라린-N 트라이아세테이트; 란레오타이드; 레이나마이신; 레노그라스팀; 렌티난 황산염; 렙톨스타틴; 레트로졸; 백혈병 저해 인자; 백혈구 알파 인터페론; 류프롤라이드+에스트로겐+프로게스테론; 류프로렐린; 레바미솔; 리아로졸; 선형 폴리아민 유사체; 친유성 이당류 펩타이드; 친유성 백금 화합물; 리소클린아마이드 7; 로바플라틴; 롬브리신; 로메트렉솔; 로니다민; 로속산트론; 록소리빈; 루르토테칸; 루테티움 텍사피린; 라이소필린; 용해성 펩타이드; 메이탄신; 만노스타틴 A; 마리마스타트; 마소프로콜; 마스핀; 마트릴리신 저해제; 매트릭스 금속단백분해효소 저해제; 메노가릴; 메르바론; 메테렐린; 메티오니나제; 메토클로프라마이드; MIF 저해제; 미페프리스톤; 밀테포신; 미리모스팀; 미토구아존; 미토락톨; 미토마이신 유사체; 미토나파이드; 미토톡신 섬유모세포 성장 인자-사포린; 미톡산트론; 모파로텐; 몰그라모스팀; 에르비툭스, 인간 융모막 고나도트로핀; 모노포스포릴 지질 A+마이오박테리아 세포벽 sk; 모피다몰; 머스타드 항

암제; 마이카퍼옥사이드 B; 마이코박테리아 세포벽 추출물; 마이리아포론; N-아세틸나이날린; N-치환된 벤즈아마이드; 나파렐린; 나그레스팁; 나록손+펜타조신; 나파빈; 나프터핀; 나르토그라스팀; 네다플라틴; 네모루비신; 네리드론산; 니루타마이드; 니사마이신; 산화질소 조절제; 나이트록사이드 항산화제; 니트룰린 오블리머센(GENASENSE)(등록상표)), O6-벤질구아닌; 옥트레오타이드; 오키세논; 올리고뉴클레오타이드; 오나프리스톤; 온단세트론; 온단세트론; 오라신; 경구 사이토카인 유도제; 오마플라틴; 오사테론; 옥살리플라틴; 옥사우노마이신 파클리탁셀; 파클리탁셀 유사체; 파클리탁셀 유도체; 팔라우아민; 팔미토일리족신; 파미드론산; 파낙시트라이올; 파노미펜; 파라박틴; 파젤립틴; 페가스파가제; 펠데신; 펜토산 폴리설페이트 나트륨; 펜토스타틴; 펜트로졸; 퍼플루브론; 퍼포스파마이드; 페릴릴 알코올; 페나지노마이신; 페닐아세테이트; 포스파타제 저해제; 피시바닐; 필로카르핀 염산염; 피라루비신; 피리트렉심; 플라세틴 A; 플라세틴 B; 플라스미노겐 활성제 저해제; 백금 착물; 백금 화합물; 백금-트라이아민 착물; 포르피머 나트륨; 포르피로마이신; 프레드니손; 프로필비스-아크리돈; 프로스타글란딘 J2; 프로테아솜 저해제; 단백질 A-기반 면역 조절제; 단백질 카이나제 C 저해제; 단백질 카이나제 C 저해제, 미세조류; 단백질 타이로신 포스파타제 저해제; 퓨린 뉴클레오사이드 인산화효소 저해제; 퍼퓨린; 피라졸로아크리딘; 피리독실화된 헤모글로빈 폴리옥시에틸렌 접합체; raf 길항제; 랄티트렉사이드; 라모세트론; ras 파네실 단백질 전이효소 저해제; ras 저해제; ras-GAP 저해제; 탈메틸화된 레텔립틴; 레늄 Re 186 에티드로네이트; 리족신; 리보자임; RII 레틴아마이드; 로히투킨; 로무르타이드; 로퀴니멕스; 루비기논 B1; 루복실; 사핀골; 사인토핀; SarCNU; 사르코피톨 A; 사르그라모스팀; Sdi 1 모방체; 세무스틴; 노화 유도된 저해제 1; 센스 올리고뉴클레오타이드; 신호 전달 저해제; 시조피란; 소부족산; 나트륨 보로캅테이트; 나트륨 페닐아세테이트; 솔베롤; 소마토메딘 결합 단백질; 소너민; 스파르포스산; 스피카마이신 D; 스피로무스틴; 스플레노펜틴; 스폰기스타틴 1; 스쿠알라민; 스티피아마이드; 스트로멜리신 저해제; 설피노신; 과활성 혈관활성 장 펩타이드 길항제; 수라디스타; 수라민; 스와인소닌; 탈리무스틴; 타목시펜 메티오다이드; 타우로무스틴; 타자로텐; 테코갈란 나트륨; 테가푸르; 텔루라피릴리움; 텔로머라제 저해제; 테모포르핀; 테니포사이드; 테트라클로로데카옥사이드; 테트라조민; 탈리블라스틴; 티오코랄린; 트롬보포이에틴; 트롬보포이에틴 모방체; 티말파신; 타이모포이에틴 수용체 효능제; 타이모트리난; 갑상선 자극 호르몬; 주석 에틸 에티오퓨르퓨린; 티라파자민; 티타노센 바이클로라이드; 톱센틴; 토레미펜; 번역 저해제; 트레티노인; 트라이아세틸우리딘; 트라이시리빈; 트라이메트렉세이트; 트립토렐린; 트로피세트론; 투로스테라이드; 타이로신 카이나제 저해제; 타이르포스틴스; UBC 저해제; 유베니멕스; 비뇨생식동-유래 성장 저해 인자; 유로카이나제 수용체 길항제; 바프레오타이드; 바리올린 B; 벨라레솔; 베라민; 베르딘스; 베르테포르핀; 비노렐빈; 빈잘틴; 비탁신; 보로졸; 자노테론; 제니플라틴; 질라스코르브; 및 지노스타틴 스티말라머.

[0300] 방법 또는 조성물에 특히 유용한 구체적인 제2 활성제는 오블리머센(Genasense(등록상표)), 레미케이드, 도세탁셀, 셀레콕시드, 멜파란, 덱사메타손(DECADRON)(등록상표), 스테로이드, 젬시타빈, 시스플라티눔, 테모졸로마이드, 에토포사이드, 사이클로포스파마이드, 테모다르, 카보플라틴, 프로카바진, 글리아델, 타목시펜, 토포테칸, 메토트렉세이트, ARISA(등록상표), 탁솔, 탁소테레, 플루오로우라실, 류코보린, 이리노테칸, 젤로다, CPT-11, 인터페론 알파, 페길화된 인터페론 알파(예를 들어, PEG INTRON-A), 카페시타빈, 시스플라틴, 티오테파, 플루다라빈, 카보플라틴, 리포좀성 다우노루비신, Ara-C, 독세탁솔, 파실리탁셀, 빈블라스틴, IL-2, GM-CSF, 다카바진, 비노렐빈, 졸레드론산, 팔미트로네이트, 비악신, 부설판, 프레드니손, 비스포스포네이트, 삼산화비소, 빈크리스틴, 독소루비신(DOXIL(등록상표)), 파클리탁셀, 간시클로버, 아드리아마이신, 에스트라무스틴 인산나트륨염(EMCYT(등록상표)), 술린닥, 및 에토포사이드를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0301] 본 명세서에 제공된 방법의 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체와 조합하여 제2 활성제를 사용하는 것은 관련 기술 분야의 의사에 의해서 적절하다고 여겨지는 바와 같이, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체의 투여 동안 또는 투여 직후에 변형되거나 지연될 수 있다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체가 단독으로 또는 다른 요법과 조합하여 투여될 대상체는 적절한 경우 구토방지제, 골수 성장 인자 및 혈소판 수혈을 비롯한 지지 치료가 제공될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체가 투여될 대상체는 관련 기술 분야의 의사의 판단에 따라서 제2 활성제로서 성장 인자가 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 에리트로포이에틴 또는 다베포에틴(Aranesp)과 조합하여 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체의 투여가 제공된다.

[0302] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 국소 진행성 또는 전이성 이행 세포 방광암을 갖는 대상체에게 젬시타빈 및 시스플라티눔과 함께 투여된다.

[0303] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 하기와 같이 제2 활성 성분과 조합하여 투여된다: 재발 또는 진행성 뇌종양 또는 재발성 신경모세포종을 소아 대상체에 대해서 테모졸로마이드; 재발 또

는 진행성 CNS 암의 경우 셀레콕시브, 에토포사이드 및 사이클로포스파마이드; 재발성 또는 진행성 수막종, 악성 수막종, 혈관주위세포종, 다발성 뇌 전이, 재발 뇌종양 또는 새로 진단된 다형성 교모세포종을 갖는 대상체에 대해서 테모다르; 재발성 교모세포종을 갖는 대상체에 대해서 이리노테칸; 뇌 줄기 신경교종을 갖는 소아 대상체에 대해서 카보플라틴; 진행형 악성 신경교종을 갖는 소아 대상체에 대해서 프로카바진; 불량한 예후의 악성 뇌종양을 갖거나, 새로 진단되거나 또는 다향성 재발성 교모세포종을 갖는 대상체에 대해서 사이클로포스파마이드; 높은 등급의 재발성 악성 신경교종의 경우 Gliadel(등록상표); 역형성 별아교세포종의 경우 테모졸로마이드 타목시펜; 또는 신경교종, 교모세포종, 역형성 별아교세포종 또는 역형성 핍지교종의 경우 토포테칸.

[0304] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 메토트렉세이트, 사이클로포스파마이드, 탁산, 아브락산, 라파티닙, 허셉틴, 아로마타제 저해제, 선택적인 에스트로겐 조절제, 에스트로겐 수용체 길항제 및/또는 PLX3397(Plexxikon)와 함께 전이성 유방암을 갖는 대상체에게 투여된다.

[0305] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 테모졸로마이드와 함께 신경내분비 종양을 갖는 대상체에게 투여된다.

[0306] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 젬시타빈과 함께 재발성 또는 전이성 두경부암을 갖는 대상체에게 투여된다.

[0307] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 젬시타빈과 함께 췌장암을 갖는 대상체에게 투여된다.

[0308] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 결장암을 갖는 대상체에게 ARISA(등록상표), 아바스타틴, 탁솔, 및/또는 탁소테레와 조합하여 투여된다.

[0309] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 카페시타빈 및/또는 PLX4032(Plexxikon)와 함께 난치성 결장직장암을 갖는 대상체 또는 1차 요법요법에 실패하거나 또는 결장 또는 직장 선암종에서 열악한 성능을 갖는 대상체에게 투여된다.

[0310] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 플루오로우라실, 류코보린 및 이리노테칸과 조합하여 듀크스 C & D 결장직장암을 갖는 대상체에게 또는 전이성 결장직장암에 대해서 이전에 치료된 적이 있는 대상체에게 투여된다.

[0311] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 카페시타빈, 젤로다, 및/또는 CPT-11과 조합하여 난치성 결장직장암을 갖는 대상체에게 투여된다.

[0312] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 카페시타빈 및 이리노테칸과 함께 난치성 결장직장암을 갖는 대상체에게 또는 절제 불가능하거나 또는 전이성 결장직장암종을 갖는 대상체에게 투여된다.

[0313] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 단독으로 또는 인터페론 알파 또는 카페시타빈과 조합하여 절제 불가능하거나 또는 전이성 간세포 암종을 갖는 대상체에게 투여되거나; 또는 시스플라틴 및 티오테파와 조합하여 원발성 또는 전이성 간암을 갖는 대상체에게 투여된다.

[0314] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 페길화된 인터페론 알파와 조합하여 카포시 육종을 갖는 대상체에게 투여된다.

[0315] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 플루다라빈, 카보플라틴, 및/또는 토포테칸과 조합하여 난치성 또는 재발 또는 고위험 급성 골수성 백혈병을 갖는 대상체에게 투여된다.

[0316] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 리포솜 다우노루비신, 토포테칸 및/또는 사이타라빈과 조합하여 바람직하지 않은 핵형 급성 골수모구성 백혈병 대상체에게 투여된다.

[0317] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 젬시타빈, 아브락산, 에를로티닙, 제피티닙, 및/또는 이리노테칸과 조합하여 비소세포 폐암을 갖는 대상체에게 투여된다.

[0318] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 카보플라틴 및 이리노테칸과 조합하여 비소세포 폐암을 갖는 대상체에게 투여된다.

[0319] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 도세탁솔과 함께 카보/VP 16 및 방사선요법으로 이전에 치료된 적이 있는 비소세포 폐암을 갖는 대상체에게 투여된다.

[0320] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 카보플라틴 및/또는 탁소테레와 조합하여

또는 카보플라틴, 파클리탁셀 및/또는 흉부 방사선요법과 조합하여 비소세포 폐암을 갖는 대상체에게 투여된다.

[0321] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 탁소테레와 조합하여 IIIB기 또는 IV기 비소세포 폐암을 갖는 대상체에게 투여된다.

[0322] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 올리머센(Genasense(등록상표))과 조합하여 소세포 폐암을 갖는 대상체에게 투여된다.

[0323] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 ABT-737(애보트 래보러토리즈사(Abbott Laboratories)) 및/또는 오바토클랙스(GX15-070)와 조합하여 림프종 및 다른 혈액암을 갖는 대상체에게 투여된다.

[0324] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 피부 T-세포 림프종, 피부 B-세포 림프종, 광범위 큰 B-세포 림프종 또는 재발 또는 난치성 저등급 여포성 림프종을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 다양한 유형의 림프종을 갖는 대상체에게 단독으로 또는 제2 활성 성분, 예컨대, 빈블라스틴 또는 플루다라빈과 조합하여 투여된다.

[0325] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 다양한 유형 또는 병기의 흑색종을 갖는 대상체에게 탁소테레, IL-2, IFN, GM-CSF, PLX4032(Plexxikon) 및/또는 다카바진와 조합하여 투여된다.

[0326] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 악성 중피종 또는 늑막 이식물을 갖는 IIIB기 비소세포 폐암 또는 악성 흉수 중피종 증후군을 갖는 대상체에게 단독으로 또는 비노렐빈과 조합하여 투여된다.

[0327] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 다양한 유형 또는 병기의 다발성 골수종을 갖는 대상체에게 덱사메타손, 졸레드론산, 팔미트로네이트, GM-CSF, 비악신, 빈블라스틴, 메팔란, 부설판, 사이클로포스파마이드, IFN, 팔미드로네이트, 프레드니손, 비스포스포네이트, 셀레콕시브, 삼산화비소, PEG INTRON-A, 빈크리스틴 또는 이들의 조합물과 조합하여 투여된다.

[0328] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 재발 또는 난치성 다발성 골수종을 갖는 대상체에게 독소루비신(Doxil(등록상표)), 빈크리스틴 및/또는 덱사메타손(Decadron(등록상표))과 조합하여 투여된다.

[0329] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 다양한 유형 또는 병기의 난소암 예컨대, 복막 암종, 유두상 장액성 암종, 난치성 난소암 또는 재발성 난소암을 대상체에게 탁솔, 카보플라틴, 독소루비신, 젬시타빈, 시스플라틴, 젤로다, 파클리탁셀, 덱사메타손, 또는 이들의 조합물과 조합하여 투여된다.

[0330] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 다양한 유형 또는 병기의 전립선암을 갖는 대상체에게 젤로다, 5 FU/LV, 젬시타빈, 이리노테칸 plus 젬시타빈, 사이클로포스파마이드, 빈크리스틴, 덱사메타손, GM-CSF, 셀레콕시브, 탁소테레, 간시클로버, 파클리탁셀, 아드리아마이신, 도세탁셀, 에스트라무스틴, Emcyt, 덴데론 또는 이들의 조합물과 조합하여 투여된다.

[0331] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 다양한 유형 또는 병기의 신장 세포암을 갖는 대상체에게 카페시타빈, IFN, 타목시펜, IL-2, GM-CSF, 셀레브렉스(등록상표), 또는 이들의 조합물과 조합하여 투여된다.

[0332] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 다양한 유형 또는 병기의 여성 생식계, 자궁 또는 연조직 육종암을 갖는 대상체에게 IFN, COX-2 저해제, 예컨대, 셀레브렉스(등록상표), 및/또는 술린닥과 조합하여 투여된다.

[0333] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 다양한 유형 또는 병기의 고형 종양을 갖는 대상체에게 셀레브렉스, 에토포사이드, 사이클로포스파마이드, 도세탁셀, 아페시타빈, IFN, 타목시펜, IL-2, GM-CSF, 또는 이들의 조합물과 조합하여 투여된다.

[0334] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 경피증 또는 피부 혈관염을 갖는 대상체에게 셀레브렉스, 에토포사이드, 사이클로포스파마이드, 도세탁셀, 아페시타빈, IFN, 타목시펜, IL-2, GM-CSF, 또는 이들의 조합물과 조합하여 투여된다.

[0335] 또한 본 명세서에는 대상체에게 안전하고 효과적으로 투여될 수 있는 항암 약물 또는 항암제의 투여량을 증가시

키는 방법이 포함되며, 이 방법은 대상체(예를 들어, 인간)에게 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체를 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 방법에 의해서 이익이 있을 수 있는 대상체는 피부, 피하 조직, 림프절, 뇌, 폐, 간, 뼈, 장, 결장, 심장, 췌장, 부신, 신장, 전립선, 유방, 결장직장 또는 이들의 조합물의 특정 암을 치료하기 위한 항암 약물과 연관된 이상 반응을 겪을 가능성이 있는 대상체이다. 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체의 투여는 항암 약물의 양을 달리 제한할 그러한 정도로 심각한 이상 반응을 완화 또는 감소시킨다.

[0336] 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 항암 약물의 투여와 연관된 이상 반응의 발생 이전, 발생 동안 또는 발생 이후에 대상체에게 약 0.1 내지 약 150mg, 약 1 내지 약 50mg 또는 약 2 내지 약 25mg의 범위의 양으로 경구로 매일 투여된다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 항암 약물 예컨대, 비제한적으로 호중구감소증 또는 혈소판감소증과 연관된 이상 반응을 회피하기 위해서 특정 작용제, 예컨대, 헤파린, 아스피린, 쿠마딘 또는 G CSF와 조합하여 투여된다.

[0337] 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 혈관신생과 연관되거나 이를 특징으로 하는 질환 및 장애를 갖는 대상체에게 항암 약물, 소염제, 항히스타민제, 항생제 및 스테로이드를 포함하지만 이들로 제한되지 않 추가 활성 성분과 조합하여 투여된다.

[0338] 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료, 예방 및/또는 조절하는 방법이 포함되며, 이 방법은 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체를 암을 치료, 예방 또는 관리하는 데 현재 사용되는 수술, 면역요법, 생물학적 요법, 방사선 요법, 또는 다른 비약물 기반 요법을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 종래의 요법과 함께 투여하는 단계를 포함한다. 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체과 종래의 요법의 병용 사용은 특정 대상체에서 예상치 못하게 효과적인 고유한 치료 요법을 제공할 수 있다. 이론에 제한되고자 함은 아니지만, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 종래의 요법과 함께 동시에 제공되는 경우 부가적 또는 상승적 효과를 제공할 수 있다.

[0339] 본 명세서 다른 곳에 논의된 바와 같이, 본 명세서에는 요법 수술, 화학요법, 방사선 요법, 호르몬 요법, 생물학적 요법 및 면역요법을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 종래의 요법과 연관된 이상 반응 또는 바람직하지 않은 효과를 감소, 치료 및/또는 예방하는 방법이 포함된다. 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체 및 다른 활성 성분은 종래의 요법과 연관된 이상 반응의 발생 이전에, 발생 동안 또는 발생 후에 대상체에게 투여될 수 있다.

[0340] 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 종래의 요법의 사용 전에, 사용 동안 또는 사용 후에, 단독으로 또는 본 명세서에 개시된 제2 활성제와 조합하여 경구로 매일 약 0.1 내지 약 150mg, 약 1 내지 약 25mg 또는 약 2 내지 약 10mg의 범위의 양으로 투여될 수 있다.

[0341] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체 및 도세탁솔은 카보/VP 16 및 방사선요법으로 이전에 치료된 비소세포 폐암을 갖는 대상체에게 투여된다.

[0342] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 면역 종양학 약물 또는 면역 종양학 약물의 조합물과 조합하여 다양한 유형 또는 병기의 암을 갖는 대상체에게 투여된다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 Opdivo, Keytruda, Yervoy 또는 이들의 조합물과 조합하여 다양한 유형 또는 병기의 암을 갖는 대상체에게 투여된다.

[0343] 3.2 염증

[0344] 본 명세서에 논의된 바와 같이, MAPK의 활성화는 염증성 반응의 성분이다. 따라서, Ras 및/또는 Ras 수퍼패밀리 구성원의 저해를 통해 MAPK 저해제인 본 명세서에 제공된 화합물은 염증성 질환의 치료에 유용하다.

[0345] 일 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 GTP 결합 도메인 또는 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원에 대한 결합에 의해서 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원의 기능을 저해하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인에 대한 결합에 의해서 Ras의 기능을 저해하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 10μM 미만의 IC_{50} 및 10μM 미만의 K_d를 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 1μM 미만의 IC_{50} 및 1μM 미만의 K_d를 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에

는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 500nM 미만의 IC_{50} 및 500nM 미만의 K_d를 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 470nM 미만의 IC_{50} 및 470nM 미만의 K_d를 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 270nM 미만의 IC_{50} 및 270nM 미만의 K_d를 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 200nM 미만의 IC_{50} 및 200nM 미만의 K_d를 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 150nM 미만의 IC_{50} 및 150nM 미만의 K_d를 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 100nM 미만의 IC_{50} 및 100nM 미만의 K_d를 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 25% 초과의 저해율을 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 50% 초과의 저해율을 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 75% 초과의 저해율을 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 80% 초과의 저해율을 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 85% 초과의 저해율을 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 90% 초과의 저해율을 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 95% 초과의 저해율을 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 99% 초과의 저해율을 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인에 대한 결합에 의해서 Rho의 기능을 저해하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 10μM 미만의 IC_{50} 및 10μM 미만의 K_d를 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 1μM 미만의 IC_{50} 및 1μM 미만의 K_d를 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 500nM 미만의 IC_{50} 및 500nM 미만의 K_d를 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 270nM 미만의 IC_{50} 및 270nM 미만의 K_d를 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 200nM 미만의 IC_{50} 및 200nM 미만의 K_d를 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 150nM 미만의 IC_{50} 및 150nM 미만의 K_d를 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 130nM 미만의 IC_{50} 및 130nM 미만의 K_d를 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이

제공되며, 이 방법은 대상체에게, 100nM 미만의 IC_{50} 및 100nM 미만의 K_d를 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 25% 초과의 저해율을 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 50% 초과의 저해율을 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 75% 초과의 저해율을 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 80% 초과의 저해율을 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 85% 초과의 저해율을 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 90% 초과의 저해율을 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 95% 초과의 저해율을 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 99% 초과의 저해율을 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인에 대한 결합에 의해서 Rac의 기능을 저해하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 10μM 미만의 IC_{50} 및 10μM 미만의 K_d를 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 1μM 미만의 IC_{50} 및 1μM 미만의 K_d를 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 500nM 미만의 IC_{50} 및 500nM 미만의 K_d를 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 270nM 미만의 IC_{50} 및 270nM 미만의 K_d를 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 200nM 미만의 IC_{50} 및 200nM 미만의 K_d를 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 170nM 미만의 IC_{50} 및 170nM 미만의 K_d를 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 150nM 미만의 IC_{50} 및 150nM 미만의 K_d를 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 100nM 미만의 IC_{50} 및 100nM 미만의 K_d를 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 25% 초과의 저해율을 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 50% 초과의 저해율을 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 75% 초과의 저해율을 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 80% 초과의 저해율을 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 85% 초과의 저해율을 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 90% 초과의 저해율을 갖는, Rac GTP 결합 도

메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 95% 초과의 저해율을 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 99% 초과의 저해율을 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0346] 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala 18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 하나 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala 18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 2개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala 18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 3개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala 18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 4개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala 18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 5개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala 18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 6개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala 18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 7개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala 18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 8개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala 18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 9개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala 18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 10개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala 18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 11개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 12개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게

Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 13개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 14개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 15개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 16개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 17개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 18개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 19개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 20개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 21개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 22개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 23개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala 18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 모두에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0347] 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala 18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly 60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 하나 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala 18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly 60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 2개 이상에

결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala 18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly 60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 3개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala 18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly 60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 4개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala 18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly 60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 5개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala 18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 6개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala 18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 7개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala 18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 8개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala 18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 9개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala 18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 10개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala 18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 11개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 12개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 13개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 14개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 15개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60,

Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 16개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 17개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 18개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 19개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 20개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 21개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 22개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 23개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala 18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 모두에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0348] 일 실시형태에서, Ras는 DIRAS1; DIRAS2; DIRAS3; ERAS; GEM; HRAS; KRAS; MRAS; NKIRAS1; NKIRAS2; NRAS; RALA; RALB; RAP1A; RAP1B; RAP2A; RAP2B; RAP2C; RASD1; RASD2; RASL10A; RASL10B; RASL11A; RASL11B; RASL12; REM1; REM2; RERG; RERGL; RRAD; RRAS; 또는 RRAS2이다. 또 다른 실시형태에서, Ras는 HRAS, KRAS 또는 NRAS이다. 일 실시형태에서, Ras는 HRAS이다. 일 실시형태에서, Ras는 KRAS이다. 일 실시형태에서, Ras는 NRAS이다. 또 다른 실시형태에서, Ras는 본 명세서에 기재된 Ras의 돌연변이체 형태이다.

[0349] 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 하나 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 2개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 3개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 4개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP

결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 5개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 6개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 7개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 8개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 9개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 10개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 11개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 12개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 13개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 14개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 15개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 16개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 17개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 모두에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0350] 일 실시형태에서, Rho는 RHOA; RHOB; RHOBTB1; RHOBTB2; RHOBTB3; RHOC; RHOD; RHOF; RHOG; RHOH; RHOJ; RHOQ; RHOU; RHOV; RND1; RND2; RND3; RAC1; RAC2; RAC3 또는 CDC42이다. 일 실시형태에서, Rho는 RHOA이다. 또 다른 실시형태에서, Rho는 본 명세서에 기재된 Rho의 돌연변이체 형태이다.

[0351] 일 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 하나 이상에 결합하는 화합물을 투여

하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 2개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 3개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 4개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 5개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 6개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 7개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 8개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 9개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 10개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 11개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 12개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 13개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 14개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 15개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 16개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 17개

이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 18개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 모두에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0352] 일 실시형태에서, Rho는 Rac이다. 일 실시형태에서 Rac는 RAC1; RAC2; RAC3 또는 RHOG이다. 일 실시형태에서, Rac는 RAC1이다. 또 다른 실시형태에서, Rac는 본 명세서에 기재된 Rac의 돌연변이체 형태이다.

[0353] 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원에 대한 GTP 결합을 저해한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 Ras에 대한 GTP 결합을 저해한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 Rho에 대한 GTP 결합을 저해한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 Rac에 대한 GTP 결합을 저해한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 Ras 및 Rho에 대한 GTP 결합을 저해한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 Ras 및 Rac에 대한 GTP 결합을 저해한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 Rho 및 Rac에 대한 GTP 결합을 저해한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 Ras, Rho 및 Rac에 대한 GTP 결합을 저해한다.

[0354] 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 2000달톤 미만의 분자량을 갖는다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 1750달톤 미만의 분자량을 갖는다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 1500달톤 미만의 분자량을 갖는다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 1250달톤 미만의 분자량을 갖는다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 1000달톤 미만의 분자량을 갖는다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 750달톤 미만의 분자량을 갖는다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 665달톤 미만의 분자량을 갖는다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 500달톤 미만의 분자량을 갖는다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 옥사다이아졸, 티아다이아졸 또는 트라이아졸 모이어티를 함유한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 1,2,4-옥사다이아졸, 1,2,4-티아다이아졸, 1,2,4-트라이아졸 모이어티, 2-아실아미노티아졸, 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4-아민, 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4-올, 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4-(1H)-온, 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4(3H)-온, 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4(1H)-이민 또는 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4(3H)-이민 모이어티를 함유한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4-아민, 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4-올, 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4-(1H)-온, 2-(이미다졸-2-일)피리미딘-4-올, 2-(이미다졸-2-일)피리미딘-4(3H)-온, 2-(이미다졸-2-일)피리미딘-4(1H)-온, 2-(이미다졸-2-일)피리미딘-4-아민, 2-(이미다졸-2-일)피리미딘-4(3H)-이민, 2-(이미다졸-2-일)피리미딘-4(1H)-이민, 2-(이미다졸-4-일)피리미딘-4-올, 2-(이미다졸-4-일)피리미딘-4(3H)-온, 2-(이미다졸-4-일)피리미딘-4(1H)-온, 2-(이미다졸-4-일)피리미딘-4-아민, 2-(이미다졸-4-일)피리미딘-4(3H)-이민 또는 2-(이미다졸-4-일)피리미딘-4(1H)-이민 모이어티를 함유한다.

[0355] 일 실시형태에서, 염증성 질환은 염증-연관된 암 발달이다. 본 명세서에 개시된 바와 같이, 본 명세서에 제공된 화합물은 암의 치료에 유용하다. 면역 염증성 상태는 종양 발달의 중간 단계의 주요 매개인자로서 작용한다고 널리 인식된다. 만성 염증은 개체를 암에 취약하게 만들 수 있다고 또한 널리 공지되어 있다. 만성 염증은 박테리아, 바이러스 및 기생충 감염을 비롯한 다양한 인자에 의해서 유발된다. 염증이 더 길게 지속될 수록, 연관된 암 발생 위험이 더 높아진다. 항-염증성 암 요법은 전암성 세포가 완전히 암성으로 변하는 것을 예방하거나 또는 기존의 종양이 신체의 먼 부위까지 확산되는 되는 것을 방해한다. 따라서, 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 염증성 암을 치료하는 데 유용하다. 민감성 세포가 신생물 전환을 유발하는 이러한 암 및 만성 염증성 병태는 위 선암종(위염), 점막-연관된 림프 조직(MALT) 림프종(위염), 방광, 간 및 직장 암종(주혈흡충증), 담관암 및 결장암종(담관염), 담낭암(만성 담낭염), 난소 및 자궁경부 암종(골반 염증성 질환, 만성 자궁경부염), 피부암종(골수염), 결장직장암종(염증성 장 질환), 식도 암종(역류성 식도염, 바렛 식도), 방광암(방광 염증(방광염)), 중피종 및 폐암종(석면증, 규폐증), 경구 편평 세포 암종(치은염, 편평 태선), 췌장암종(췌

장염, 프로테아제 돌연변이), 외음부 편평 세포 암종(경화성 태선), 침샘 암종 (타액선염), 폐암종(기관지염) 및 MALT 림프종(쇼그렌 증후군, 하시모토 갑상선염)을 포함한다(Shacter, *et al.*, 2002, *Oncology*, 16(2), 217-26).

[0356] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 기도의 염증성 질환, 예컨대, 비특이적 기관지 과반응, 만성 기관지염, 낭성 섬유증 및 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS)을 치료하는 데 유용하다.

[0357] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 천식 및 특발성 폐섬유증 또는 특발성 폐 섬유증(IPF), 폐 섬유증 및 간질성 폐 질환을 치료하는 데 유용하다. 당업자에게 공지된 바와 같이, 섬유모세포의 근섬유모세포라고 지칭되는 세포 유형으로의 분화는 세포가 상처 수선의 일시적인 과정으로 세포외 매트릭스(ECM)의 침착에 기여하는 경우, 상치 치유 동안 일어난다. 만성 염증성 질환, 예컨대, 천식에서, 병리학적 조직 리모델링이 보통 일어나고, 병이 걸린 조직에서 증가된 수의 근섬유모세포의 기능에 의해서 매개된다(문헌[Hinz, B. et al. Am J Pathol. 2007; 170: 1807-1816] 참고). 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 근섬유모세포 분화의 특징인 알파 평활근 액틴(α-SMA)의 발현에 의해서 측정되는 바와 같이 TGF-β 유도된 근섬유모세포 분화를 예방하거나 감소시킨다(Serini, G. and Gabbiani, G. 1999; Exp. Cell Res. 250: 273-283).

[0358] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 건선, 만성 판상형 건선, 건선성 관절염, 가시세포종, 아토피 피부염, 다양한 형태의 습진, 접촉성 피부염(알레르기 피부염 포함), 전신 경화증(경피증), 상처 치유 및 약물 발진을 치료하는 데 유용하다.

[0359] 일 실시형태에서, 질환은 염증, 관절염, 류마티스 관절염, 척추관절병증, 통풍성 관절염, 골관절염, 청소년 관절염, 및 다른 관절염성 병태, 전신 홍반성 루푸스(SLE), 피부-관련 병태, 습진, 쇼그렌 증후군, 화상, 피부염, 신경염증, 알레르기, 통증, 자가면역 근염, 신경병증성 통증, 열, 폐 장애, 폐 염증, 성인 호흡 곤란 증후군, 폐 사르코이드증, 천식, 규폐증, 만성 폐 염증성 질환, 및 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 심혈관 질환, 동맥경화증, 심근경색(예컨대, 심근경색후 적응증), 혈전증, 울혈성 심부전, 심장 재관류 손상, 뿐만 아니라 고혈압 및/또는 심부전과 연관된 합병증, 예컨대, 혈관 기관 손상, 재협착, 심근병증, 뇌졸중, 예컨대, 허혈성 뇌졸중 및 출혈성 뇌졸중, 재관류 손상, 신장 재관류 손상, 허혈, 예컨대, 뇌졸중 및 뇌 허혈, 및 심장/관상동맥 우회술로부터 생성된 허혈, 신경변성 장애, 간 질환 및 신장염, 위장 병태, 염증성 장 질환, 크론병, 위염, 과민성 장 증후군, 궤양성 대장염, 궤양성 질환, 위궤양, 바이러스성 감염 및 박테리아성 감염, 패혈증, 패혈성 쇼크, 그램 음성 패혈증, 말라리아, 수막염, HIV 감염, 기회 감염, 감염 또는 악성종양에 대한 속발성 악액질, 후천성 면역 결핍 증후군(AIDS)에 대한 속발성 악액질, AIDS, ARC(AIDS 관련 합병증), 폐렴, 헤르페스 바이러스, 감염으로 인한 근육통, 인플루엔자, 자가면역 질환, 이식편 대 숙주 반응 및 동종이식편 거부, 골 재흡수 질환의 치료, 골다공증, 다발성 경화증, 급성 통풍, 폐렴, 심근염, 심막염, 근염, 습진, 탈모, 백반증, 수포성 피부 질환, 죽상동맥경화증, 우울증, 망막염, 포도막염, 공막염, 간염, 췌장염, 원발성 담즙성 경변증, 경화성 담관염, 애디슨병, 뇌하수체염, 갑상선염, 제I형 당뇨병, 거대 세포 동맥염, 신장염, 예컨대, 루푸스 신장염, 기관 연관 혈관염, 예컨대, 사구체신염, 혈관염, 거대 세포 동맥염, 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis), 결절성 다발성 동맥염, 베체트병, 카와사키병, 타카야수 동맥염(Takayasu's Arteritis), 기관 연관 혈관염, 이식 기관의 급성 거부, 내독소혈증, 전신 염증성 반응 증후군(SIRS), 다기관 기능이상 증후군, 독소 쇼크 증후군, 급성 폐 손상, ARDS(성인 호흡 곤란 증후군), 급성 신부전, 급성 간염, 화상, 급성 췌장염, 수술후 증후군, 사르코이드증, 헤르크스하이머 반응(Herxheimer reaction), 뇌염, 척수염, 바이러스 감염과 연관된 SIRS, 예컨대, 인플루엔자, 대상 포진, 단순 포진, 코로나바이러스 또는 안구 건조 증후군(또는 건성각결막염(KCS))이다.

[0360] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 신경병성 및 통각수용성 통증, 만성 또는 급성, 예컨대, 비제한적으로 이질통, 염증성 통증, 염증성 통각과민, 대상 포진 후 신경통, 신경장애, 당뇨병성 말초신경병증, HIV-관련 신경병증, 신경 손상, 류마티스 관절 통증, 골관절염 통증, 화상, 등 통증, 안구 통증, 내장통, 암 통증, 치통, 두통, 편두통, 수근 터널 증후군, 섬유근육통, 신경염, 좌골신경통, 골반 과민증, 골반 통증, 수술후 통증, 뇌졸중 후 통증 및 월경통을 치료하는 데 유용하다.

[0361] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 알츠하이머병(AD), 경도 인지 장애(mild cognitive impairment: MCI), 노화-연관된 기억 손상(age-associated memory impairment: AAMI), 다발성 경화증, 파킨슨병, 혈관성 치매, 노인성 치매, AIDS 치매, 피크병(Pick's disease), 뇌혈관 장애로 인한 치매, 피질 기저 퇴행, 근위축성 측색 경화증(amyotrophic lateral sclerosis: ALS), 헌팅턴병(Huntington's diease), 외상성 뇌 상처와 연관된 감소된 CNS 기능을 치료하는 데 유용하다.

[0362] 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 알츠하이머병(AD), 강직성 척추염, 관절염(골관절염, 류마티스

관절염(rheumatoid arthritis: RA), 건선성 관절염), 천식, 죽상동맥경화증, 크론병, 대장염, 피부염, 게실염, 섬유근육통, 간염, 과민성 장 증후군(irritable bowel syndrome: IBS), 전신 홍반성 루푸스(systemic lupus, erythematous: SLE), 신장염, 파킨슨병, 궤양성 대장염을 치료하는 데 유용하다.

[0363] 염증성 질환의 치료를 위해서 사용되는 경우, 본 명세서에 제공된 화합물은 암의 치료를 위해서 본 명세서에 기재된 바와 같은 투여량, 투여 경로 및/또는 pK 프로파일의 달성을 위해서 투여될 수 있다.

[0364] 3.3 신경발달질환

[0365] 본 명세서에 논의된 바와 같이, Ras 신호전달은 신경발달질환과 인과론적으로 연관된다. 따라서, Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원의 기능을 저해하는, 본 명세서에 제공된 화합물은 신경섬유종증 제1형, 누난 증후군 및 코스텔로 증후군을 비롯한 신경발달질환의 치료에 유용하다.

[0366] 일 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 GTP 결합 도메인 또는 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원에 대한 결합에 의해서 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원의 기능을 저해하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인에 대한 결합에 의해서 Ras의 기능을 저해하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 10μM 미만의 IC_{50} 및 10μM 미만의 K_d를 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 1μM 미만의 IC_{50} 및 1μM 미만의 K_d를 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 500nM 미만의 IC_{50} 및 500nM 미만의 K_d를 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 470nM 미만의 IC_{50} 및 470nM 미만의 K_d를 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 270nM 미만의 IC_{50} 및 270nM 미만의 K_d를 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 200nM 미만의 IC_{50} 및 200nM 미만의 K_d를 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 150nM 미만의 IC_{50} 및 150nM 미만의 K_d를 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 100nM 미만의 IC_{50} 및 100nM 미만의 K_d를 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 25% 초과의 저해율을 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 50% 초과의 저해율을 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 75% 초과의 저해율을 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 80% 초과의 저해율을 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 85% 초과의 저해율을 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 90% 초과의 저해율을 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 95% 초과의 저해율을 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 99% 초과의 저해율을 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명

세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인에 대한 결합에 의해서 Rho의 기능을 저해하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 10μM 미만의 IC_{50} 및 10μM 미만의 K_d를 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 1μM 미만의 IC_{50} 및 1μM 미만의 K_d를 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 500nM 미만의 IC_{50} 및 500nM 미만의 K_d를 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 270nM 미만의 IC_{50} 및 270nM 미만의 K_d를 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 200nM 미만의 IC_{50} 및 200nM 미만의 K_d를 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 150nM 미만의 IC_{50} 및 150nM 미만의 K_d를 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 130nM 미만의 IC_{50} 및 130nM 미만의 K_d를 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 100nM 미만의 IC_{50} 및 100nM 미만의 K_d를 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 25% 초과의 저해율을 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 50% 초과의 저해율을 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 75% 초과의 저해율을 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 80% 초과의 저해율을 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 85% 초과의 저해율을 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 90% 초과의 저해율을 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 95% 초과의 저해율을 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 99% 초과의 저해율을 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인에 대한 결합에 의해서 Rac의 기능을 저해하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 10μM 미만의 IC_{50} 및 10μM 미만의 K_d를 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 1μM 미만의 IC_{50} 및 1μM 미만의 K_d를 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 500nM 미만의 IC_{50} 및 500nM 미만의 K_d를 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 270nM 미만의 IC_{50} 및 270nM 미만의 K_d를 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 200nM 미만의 IC_{50} 및 200nM 미만의 K_d를 갖는, Rac GTP 결합

도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 170nM 미만의 IC_{50} 및 170nM 미만의 K_d를 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 150nM 미만의 IC_{50} 및 150nM 미만의 K_d를 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 100nM 미만의 IC_{50} 및 100nM 미만의 K_d를 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 25% 초과의 저해율을 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 50% 초과의 저해율을 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 75% 초과의 저해율을 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 80% 초과의 저해율을 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 85% 초과의 저해율을 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 90% 초과의 저해율을 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 95% 초과의 저해율을 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 99% 초과의 저해율을 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0367] 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 하나 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 2개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 3개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 4개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 5개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 6개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 7개

이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 8개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 9개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 10개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 11개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 12개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 13개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 14개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 15개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 16개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 17개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 18개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 19개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 20개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202

중 21개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 22개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 23개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 모두에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0368] 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 하나 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 2개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 3개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 4개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 5개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 6개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 7개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 8개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 9개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 10개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며,

이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 11개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 12개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 13개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 14개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 15개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 16개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 17개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 18개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 19개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 20개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 21개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 22개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 23개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 모두에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0369] 일 실시형태에서, Ras는 DIRAS1; DIRAS2; DIRAS3; ERAS; GEM; HRAS; KRAS; MRAS; NKIRAS1; NKIRAS2; NRAS; RALA; RALB; RAP1A; RAP1B; RAP2A; RAP2B; RAP2C; RASD1; RASD2; RASL10A; RASL10B; RASL11A; RASL11B; RASL12; REM1; REM2; RERG; RERGL; RRAD; RRAS; 또는 RRAS2이다. 또 다른 실시형태에서, Ras는 HRAS, KRAS 또는 NRAS이다. 일 실시형태에서, Ras는 HRAS이다. 일 실시형태에서, Ras는 KRAS이다. 일 실시형태에서, Ras는 NRAS이다. 또 다른 실시형태에서, Ras는 본 명세서에 기재된 Ras의 돌연변이체 형태이다.

[0370] 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 하나 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 2개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 3개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 4개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 5개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 6개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 7개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 8개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 9개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 10개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 11개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 12개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 13개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 14개 이상에 결합

하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 15개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 16개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 17개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 모두에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0371] 일 실시형태에서, Rho는 RHOA; RHOB; RHOBTB1; RHOBTB2; RHOBTB3; RHOC; RHOD; RHOF; RHOG; RHOH; RHOJ; RHOQ; RHOU; RHOV; RND1; RND2; RND3; RAC1; RAC2; RAC3 또는 CDC42이다. 일 실시형태에서, Rho는 RHOA이다. 또 다른 실시형태에서, Rho는 본 명세서에 기재된 Rho의 돌연변이체 형태이다.

[0372] 일 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 하나 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 고도로 보존된 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 2개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 3개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 4개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 5개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 6개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 7개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 8개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 9개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 10개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제

공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 11개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 12개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 13개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 14개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 15개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 16개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 17개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 18개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 신경발달질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 모두에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0373] 일 실시형태에서, Rho는 Rac이다. 일 실시형태에서 Rac는 RAC1; RAC2; RAC3 또는 RHOG이다. 일 실시형태에서, Rac는 RAC1이다. 또 다른 실시형태에서, Rac는 본 명세서에 기재된 Rac의 돌연변이체 형태이다.

[0374] 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원에 대한 GTP 결합을 저해한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 Ras에 대한 GTP 결합을 저해한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 Rho에 대한 GTP 결합을 저해한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 Rac에 대한 GTP 결합을 저해한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 Ras 및 Rho에 대한 GTP 결합을 저해한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 Ras 및 Rac에 대한 GTP 결합을 저해한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 Rho 및 Rac에 대한 GTP 결합을 저해한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 Ras, Rho 및 Rac에 대한 GTP 결합을 저해한다.

[0375] 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 2000달톤 미만의 분자량을 갖는다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 1750달톤 미만의 분자량을 갖는다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 1500달톤 미만의 분자량을 갖는다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 1250달톤 미만의 분자량을 갖는다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 1000달톤 미만의 분자량을 갖는다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 750달톤 미만의 분자량을 갖는다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 665달톤 미만의 분자량을 갖는다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 500달톤 미만의 분자량을 갖는다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 옥사다이아졸, 티아다이아졸 또는 트라이아졸 모이어티를 함유한다. 또 다른 실시형태에서,

본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 1,2,4-옥사다이아졸, 1,2,4-티아다이아졸, 1,2,4-트라이아졸 모이어티, 2-아실아미노티아졸, 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4-아민, 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4-올, 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4-(1H)-온, 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4(3H)-온, 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4(1H)-이민 또는 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4(3H)-이민 모이어티를 함유한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4-아민, 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4-올, 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4-(1H)-온, 2-(이미다졸-2-일)피리미딘-4-올, 2-(이미다졸-2-일)피리미딘-4(3H)-온, 2-(이미다졸-2-일)피리미딘-4(1H)-온, 2-(이미다졸-2-일)피리미딘-4-아민, 2-(이미다졸-2-일)피리미딘-4(3H)-이민, 2-(이미다졸-2-일)피리미딘-4(1H)-이민, 2-(이미다졸-4-일)피리미딘-4-올, 2-(이미다졸-4-일)피리미딘-4(3H)-온, 2-(이미다졸-4-일)피리미딘-4(1H)-온, 2-(이미다졸-4-일)피리미딘-4-아민, 2-(이미다졸-4-일)피리미딘-4(3H)-이민 또는 2-(이미다졸-4-일)피리미딘-4(1H)-이민 모이어티를 함유한다.

[0376] **3.4 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애**

[0377] 본 명세서에 논의된 바와 같이, Ras는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애와 인과론적으로 연관되어 있다. 따라서, Ras의 기능을 저해하는, 본 명세서에 제공된 화합물은 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애의 치료에 유용하다.

[0378] 일 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인에 대한 결합에 의해서 Ras의 기능을 저해하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 10μM 미만의 IC_{50} 및 10μM 미만의 K_d를 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 1μM 미만의 IC_{50} 및 1μM 미만의 K_d를 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 500nM 미만의 IC_{50} 및 500nM 미만의 K_d를 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 470nM 미만의 IC_{50} 및 470nM 미만의 K_d를 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 270nM 미만의 IC_{50} 및 270nM 미만의 K_d를 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 200nM 미만의 IC_{50} 및 200nM 미만의 K_d를 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 150nM 미만의 IC_{50} 및 150nM 미만의 K_d를 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 100nM 미만의 IC_{50} 및 100nM 미만의 K_d를 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 25% 초과의 저해율을 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 50% 초과의 저해율을 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 75% 초과의 저해율을 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 80% 초과의 저해율을 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 85% 초과의 저해율을 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식

성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 90% 초과의 저해율을 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 95% 초과의 저해율을 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 99% 초과의 저해율을 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0379] 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 하나 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 2개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 3개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 4개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 5개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 6개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 7개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 8개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 9개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 10개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 11개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른

실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 12개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 13개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 14개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 15개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 16개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 17개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 18개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 19개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 20개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 21개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 22개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 23개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 모두에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0380] 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 하나 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 2개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 3개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 4개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 5개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 6개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 7개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 8개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 9개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 10개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 중 11개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 12개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는

Mg202 중 13개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 14개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 15개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 16개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 17개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 18개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 19개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 20개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 21개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 22개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 23개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147 또는 Mg202 모두에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0381] 일 실시형태에서, Ras는 DIRAS1; DIRAS2; DIRAS3; ERAS; GEM; HRAS; KRAS; MRAS; NKIRAS1; NKIRAS2; NRAS; RALA; RALB; RAP1A; RAP1B; RAP2A; RAP2B; RAP2C; RASD1; RASD2; RASL10A; RASL10B; RASL11A; RASL11B; RASL12; REM1; REM2; RERG; RERGL; RRAD; RRAS; 또는 RRAS2이다. 또 다른 실시형태에서, Ras는 HRAS, KRAS 또는 NRAS이다. 일 실시형태에서, Ras는 HRAS이다. 일 실시형태에서, Ras는 KRAS이다. 일 실시형태에서, Ras는 NRAS이다. 또 다른 실시형태에서, Ras는 본 명세서에 기재된 Ras의 돌연변이체 형태이다.

[0382] 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 2000달톤 미만의 분자량을 갖는다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 1500달톤 미만의 분자량을 갖는다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 1250달톤 미만의 분자량을 갖는다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 1000달톤 미만의 분자량을 갖는다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 750달톤 미만의 분자량을 갖는다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 665달톤 미만의 분자량을 갖는다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 500달톤 미만의 분자량을 갖는다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 옥사다이아졸, 티아다이아졸 또는 트라이아졸 모이어티를 함유한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 1,2,4-옥사다이아졸, 1,2,4-티아다이아졸, 1,2,4-트라이아졸 모이어티, 2-아실아미노티아졸, 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4-아민, 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4-올, 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4-(1H)-온, 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4(3H)-온, 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4(1H)-이민 또는 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4(3H)-이민 모이어티를 함유한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4-아민, 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4-올, 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4-(1H)-온, 2-(이미다졸-2-일)피리미딘-4-올, 2-(이미다졸-2-일)피리미딘-4(3H)-온, 2-(이미다졸-2-일)피리미딘-4(1H)-온, 2-(이미다졸-2-일)피리미딘-4-아민, 2-(이미다졸-2-일)피리미딘-4(3H)-이민, 2-(이미다졸-2-일)피리미딘-4(1H)-이민, 2-(이미다졸-4-일)피리미딘-4-올, 2-(이미다졸-4-일)피리미딘-4(3H)-온, 2-(이미다졸-4-일)피리미딘-4(1H)-온, 2-(이미다졸-4-일)피리미딘-4-아민, 2-(이미다졸-4-일)피리미딘-4(3H)-이민 또는 2-(이미다졸-4-일)피리미딘-4(1H)-이민 모이어티를 함유한다.

[0383] 3.5 섬유증 질환

[0384] 본 명세서에 논의된 바와 같이, Ras 수퍼패밀리 구성원은 섬유증 질환 치료의 잠재적인 표적이다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 GTP 결합 도메인 또는 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원에 대한 결합에 의해서 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원의 기능을 저해하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인에 대한 결합에 의해서 Ras의 기능을 저해하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 10μM 미만의 IC_{50} 및 10μM 미만의 K_d를 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 1μM 미만의 IC_{50} 및 1μM 미만의 K_d를 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 500nM 미만의 IC_{50} 및 500nM 미만의 K_d를 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 470nM 미만의 IC_{50} 및 470nM 미만의 K_d를 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 270nM 미만의 IC_{50} 및 270nM 미만의 K_d를 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 200nM 미만의 IC_{50} 및 200nM 미만의 K_d를 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 150nM 미만의 IC_{50} 및 150nM 미만의 K_d를 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 100nM 미만의 IC_{50} 및 100nM 미만의 K_d를 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 25% 초과의 저해율을 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 50% 초과의 저해율을 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결

합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 75% 초과의 저해율을 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 80% 초과의 저해율을 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 85% 초과의 저해율을 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 90% 초과의 저해율을 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 95% 초과의 저해율을 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 99% 초과의 저해율을 갖는, Ras GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인에 대한 결합에 의해서 Rho의 기능을 저해하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 10μM 미만의 IC_{50} 및 10μM 미만의 K_d를 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 1μM 미만의 IC_{50} 및 1μM 미만의 K_d를 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 500nM 미만의 IC_{50} 및 500nM 미만의 K_d를 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 270nM 미만의 IC_{50} 및 270nM 미만의 K_d를 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 200nM 미만의 IC_{50} 및 200nM 미만의 K_d를 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 150nM 미만의 IC_{50} 및 150nM 미만의 K_d를 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 130nM 미만의 IC_{50} 및 130nM 미만의 K_d를 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 100nM 미만의 IC_{50} 및 100nM 미만의 K_d를 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 25% 초과의 저해율을 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 50% 초과의 저해율을 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 75% 초과의 저해율을 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 80% 초과의 저해율을 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 85% 초과의 저해율을 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 90% 초과의 저해율을 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 95% 초과의 저해율을 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 99% 초과의 저해율을 갖는, Rho GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예

방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인에 대한 결합에 의해서 Rac의 기능을 저해하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 10μM 미만의 IC_{50} 및 10μM 미만의 K_d를 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 1μM 미만의 IC_{50} 및 1μM 미만의 K_d를 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 500nM 미만의 IC_{50} 및 500nM 미만의 K_d를 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 270nM 미만의 IC_{50} 및 270nM 미만의 K_d를 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 200nM 미만의 IC_{50} 및 200nM 미만의 K_d를 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 170nM 미만의 IC_{50} 및 170nM 미만의 K_d를 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 150nM 미만의 IC_{50} 및 150nM 미만의 K_d를 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 100nM 미만의 IC_{50} 및 100nM 미만의 K_d를 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 25% 초과의 저해율을 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 50% 초과의 저해율을 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 75% 초과의 저해율을 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 80% 초과의 저해율을 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 85% 초과의 저해율을 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 90% 초과의 저해율을 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 95% 초과의 저해율을 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게, 20μM에서 99% 초과의 저해율을 갖는, Rac GTP 결합 도메인에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0385] 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 하나 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 2개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 3개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32,

Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 4개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 5개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 6개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 7개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 8개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 9개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 10개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 11개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 12개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 13개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 14개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 15개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 16개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 17개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys

36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 18개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 19개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 20개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 21개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 22개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 23개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 모두에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0386] 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 하나 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 2개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 3개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 4개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 5개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 6개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 7개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의

Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 8개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 9개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 10개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 11개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 12개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 13개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 14개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 15개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 16개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 17개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 18개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 19개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 20개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 21개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는

방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 22개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 중 23개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Ras GTP 결합 도메인 내의 Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 또는 Mg202 모두에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0387] 일 실시형태에서, Ras는 DIRAS1; DIRAS2; DIRAS3; ERAS; GEM; HRAS; KRAS; MRAS; NKIRAS1; NKIRAS2; NRAS; RALA; RALB; RAP1A; RAP1B; RAP2A; RAP2B; RAP2C; RASD1; RASD2; RASL10A; RASL10B; RASL11A; RASL11B; RASL12; REM1; REM2; RERG; RERGL; RRAD; RRAS; 또는 RRAS2이다. 또 다른 실시형태에서, Ras는 HRAS, KRAS 또는 NRAS이다. 일 실시형태에서, Ras는 HRAS이다. 일 실시형태에서, Ras는 KRAS이다. 일 실시형태에서, Ras는 NRAS이다. 또 다른 실시형태에서, Ras는 본 명세서에 기재된 Ras의 돌연변이체 형태이다.

[0388] 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 하나 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 2개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 3개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 4개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 5개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 6개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 7개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 8개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 9개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 10개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30,

Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 11개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 12개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 13개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 14개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 15개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 16개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 중 17개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 또는 Mg202 모두에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0389] 일 실시형태에서, Rho는 RHOA; RHOB; RHOBTB1; RHOBTB2; RHOBTB3; RHOC; RHOD; RHOF; RHOG; RHOH; RHOJ; RHOQ; RHOU; RHOV; RND1; RND2; RND3; RAC1; RAC2; RAC3 또는 CDC42이다. 일 실시형태에서, Rho는 RHOA이다. 또 다른 실시형태에서, Rho는 본 명세서에 기재된 Rho의 돌연변이체 형태이다.

[0390] 일 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 하나 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 고도로 보존된 Rho GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 2개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 3개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 4개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 5개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 6개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 7개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질

환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 8개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 9개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 10개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 11개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 12개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 13개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 14개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 15개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 16개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 17개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 중 18개 이상에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에는 섬유증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 Rac GTP 결합 도메인 내의 Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159, 또는 Mg202 모두에 결합하는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0391] 일 실시형태에서, Rho는 Rac이다. 일 실시형태에서 Rac는 RAC1; RAC2; RAC3 또는 RHOG이다. 일 실시형태에서, Rac는 RAC1이다. 또 다른 실시형태에서, Rac는 본 명세서에 기재된 Rac의 돌연변이체 형태이다.

[0392] 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원에 대한 GTP 결합을 저해한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 Ras에 대한 GTP 결합을 저해한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 Rho에 대한 GTP 결합을 저해한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 Rac에 대한 GTP 결합을 저해한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 Ras 및 Rho에 대한 GTP 결합을 저해한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 Ras 및 Rac에 대한 GTP 결합을 저해한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 Rho 및 Rac에 대한 GTP 결합을 저해한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 Ras, Rho 및 Rac에 대한 GTP 결합을 저해한다.

[0393] 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 2000달톤 미만의 분자량을 갖는다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 1750달톤 미만의 분자량을 갖는다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 1500달톤 미만의 분자량을 갖는다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 1250달톤 미만의 분자량을 갖는다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 1000달톤 미만의 분자량을 갖는다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 750달톤 미만의 분자량을 갖는다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 665달톤 미만의 분자량을 갖는다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 500달톤 미만의 분자량을 갖는다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 옥사다이아졸, 티아다이아졸 또는 트라이아졸 모이어티를 함유한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 1,2,4-옥사다이아졸, 1,2,4-티아다이아졸, 1,2,4-트라이아졸 모이어티, 2-아실아미노티아졸, 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4-아민, 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4-올, 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4-(1H)-온, 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4(3H)-온, 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4(1H)-이민 또는 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4(3H)-이민 모이어티를 함유한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 화합물은 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4-아민, 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4-올, 2-(피리딘-2-일)피리미딘-4-(1H)-온, 2-(이미다졸-2-일)피리미딘-4-올, 2-(이미다졸-2-일)피리미딘-4(3H)-온, 2-(이미다졸-2-일)피리미딘-4(1H)-온, 2-(이미다졸-2-일)피리미딘-4-아민, 2-(이미다졸-2-일)피리미딘-4(3H)-이민, 2-(이미다졸-2-일)피리미딘-4(1H)-이민, 2-(이미다졸-4-일)피리미딘-4-올, 2-(이미다졸-4-일)피리미딘-4(3H)-온, 2-(이미다졸-4-일)피리미딘-4(1H)-온, 2-(이미다졸-4-일)피리미딘-4-아민, 2-(이미다졸-4-일)피리미딘-4(3H)-이민 또는 2-(이미다졸-4-일)피리미딘-4(1H)-이민 모이어티를 함유한다.

[0394] **4. 조성물 및 방법에서의 사용을 위한 화합물**

[0395] 본 명세서에는 하나 이상의 Ras 수퍼패밀리 구성원의 GTP 결합 도메인에 결합하여, 하나 이상의 Ras 수퍼패밀리 구성원에 대한 GTP의 결합과 경쟁하는 화합물이 제공된다.

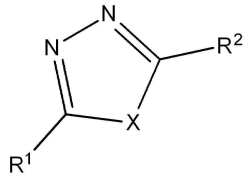
[0396] 본 명세서에는 Ras GTP 결합 도메인에 결합하여, Ras에 대한 GTP의 결합과 경쟁하는 화합물이 제공된다. 일 실시형태에서, 화합물은 또한 MAPK, 특히 MAPK1/2의 인산화, 세포 증식, IL-6 또는 TNF-α 사이토카인의 분비를 저해한다. 따라서 본 명세서에 제공된 화합물은 암, 염증성 질환, Ras-연관된 자가면역 백혈구증식성 장애 및 신경발달질환을 치료하기 위한 조성물 및 방법에서 유용하다.

[0397] 본 명세서에는 Rac GTP 결합 도메인에 결합하여, Rac에 대한 GTP의 결합과 경쟁하는 화합물이 제공된다. 일 실시형태에서, 화합물은 또한 MAPK 신호전달 경로를 저해한다. 일 실시형태에서, 화합물은 또한 ROCK 신호전달 경로를 저해한다. 따라서 본 명세서에 제공된 화합물은 암, 염증성 질환 및 섬유증 질환을 치료하기 위한 조성물 및 방법에서 유용하다.

[0398] 본 명세서에는 Rho GTP 결합 도메인에 결합하여, Rho에 대한 GTP의 결합과 경쟁하는 화합물이 제공된다. 일 실시형태에서, 화합물은 또한 MAPK 신호전달 경로를 저해한다. 일 실시형태에서, 화합물은 또한 ROCK 신호전달 경로를 저해한다. 따라서 본 명세서에 제공된 화합물은 암, 염증성 질환 및 섬유증 질환을 치료하기 위한 조성물 및 방법에서 유용하다.

[0399] 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 Ras 수퍼패밀리의 1종 이상의 구성원에 대한 GTP 결합을 저해한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 Ras에 대한 GTP 결합을 저해한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 Rho에 대한 GTP 결합을 저해한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 Rac에 대한 GTP 결합을 저해한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 Ras 및 Rho에 대한 GTP 결합을 저해한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 Ras 및 Rac에 대한 GTP 결합을 저해한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 Rho 및 Rac에 대한 GTP 결합을 저해한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 Ras, Rho 및 Rac에 대한 GTP 결합을 저해한다.

[0400] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 조성물 및 방법에 사용하기 위한 화합물은 하기 화학식 I 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[0401] 

[0402] 화학식 I

[0403] 식 중, R^1 및 R^2는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0404] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[0405] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

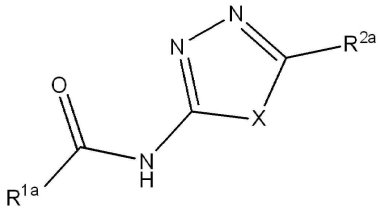
[0406] R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[0407] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

[0408] p는 0 내지 2이며; 그리고

[0409] X는 O, S 또는 NR^5이다.

[0410] 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[0411] 

[0412] 화학식 Ia

[0413] 식 중, R^{1a}는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, OR^3 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0414] 식 중, R^{2a}는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0415] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[0416] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아

르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[0417] R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[0418] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

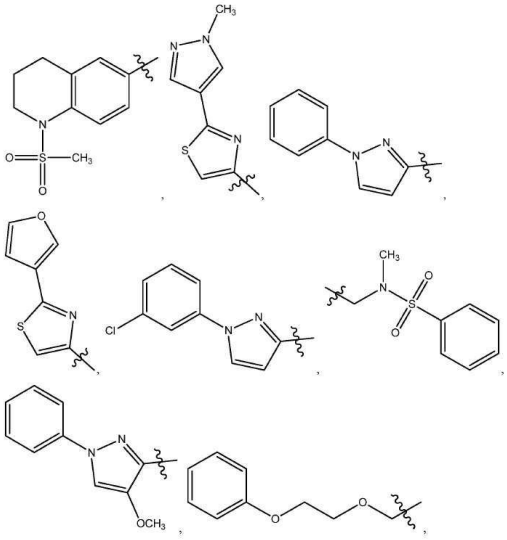
[0419] p는 0 내지 2이며; 그리고

[0420] X는 O, S 또는 NR^5이다.

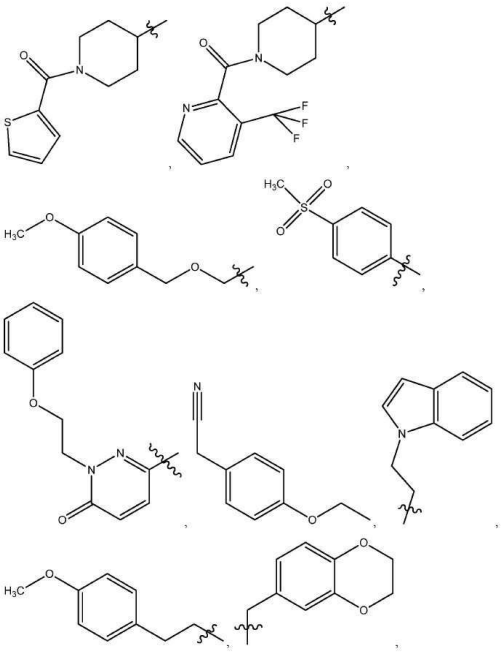
[0421] 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이고, 식 중,

[0422] R^{1a}는 H, 페닐, 피리딘일로 이루어진 군 또는 하기 중 하나로 이루어진 군으로부터 선택되고:

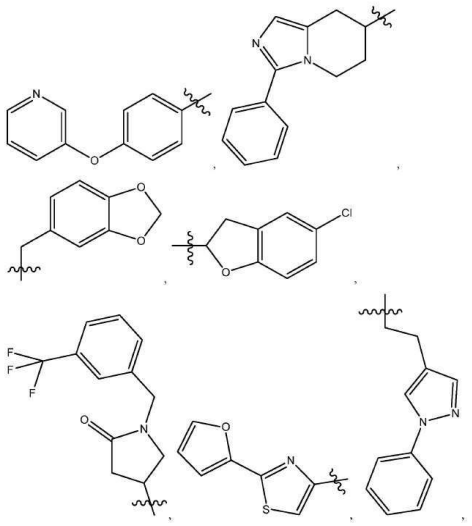
[0423]



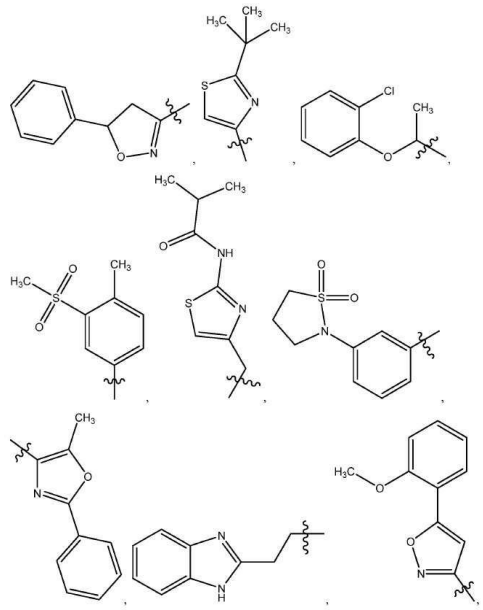
[0424]



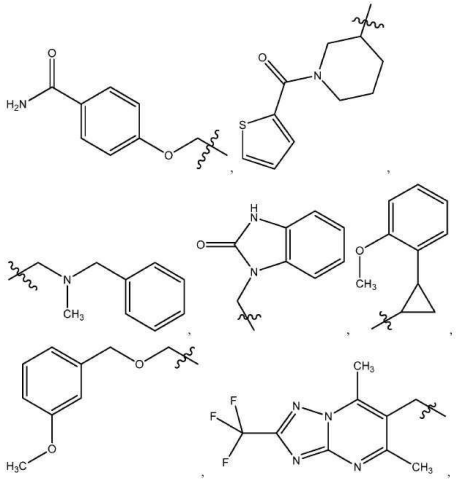
[0425]



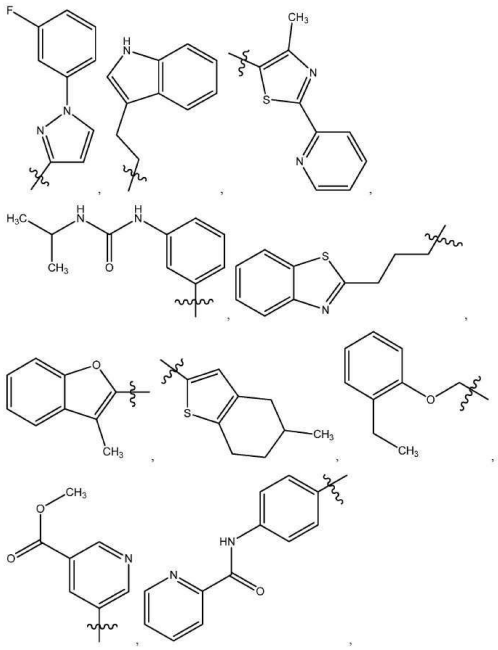
[0426]



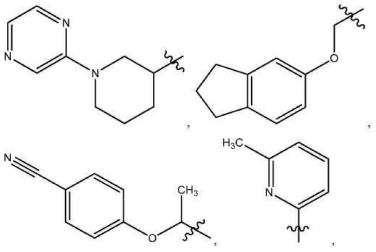
[0427]



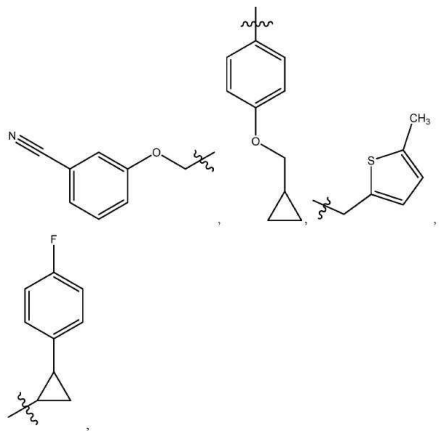
[0428]

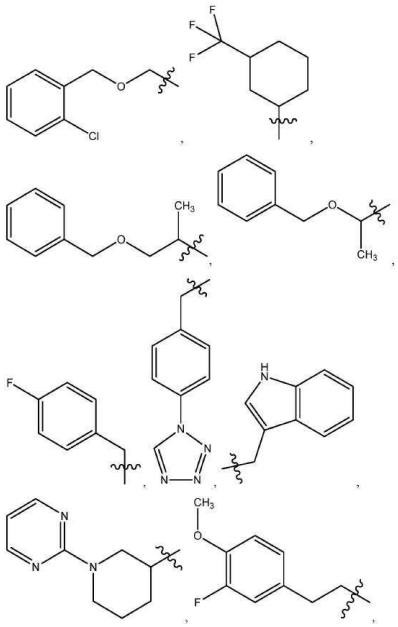


[0429]

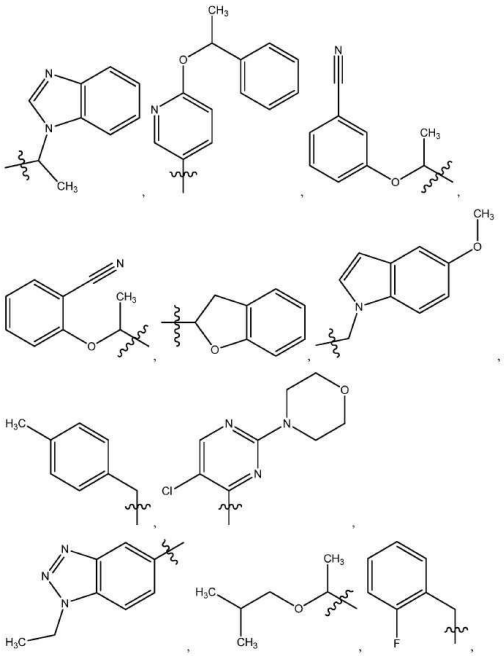


[0430]

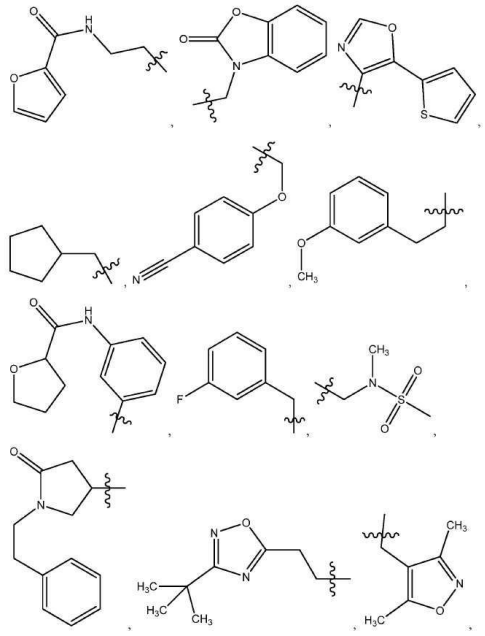




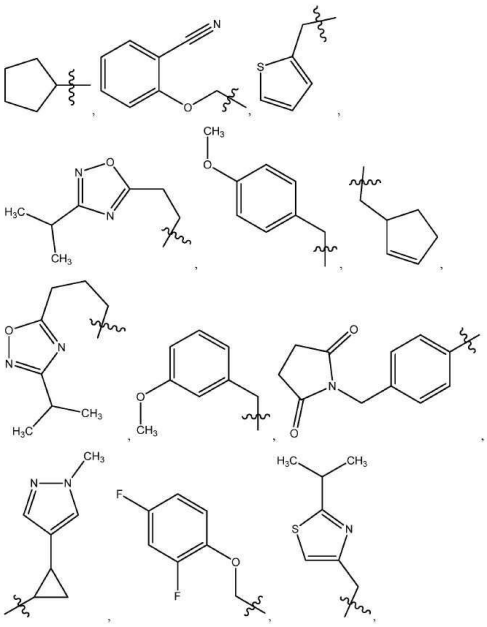
[0431]



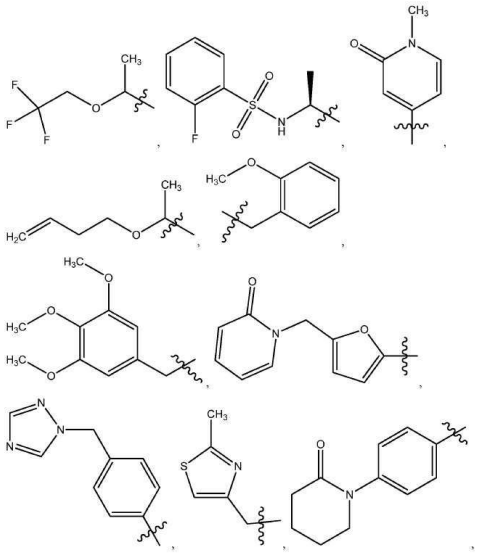
[0432]



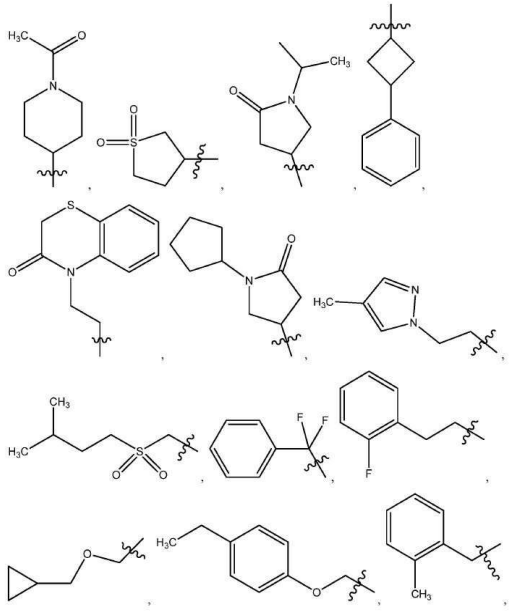
[0433]



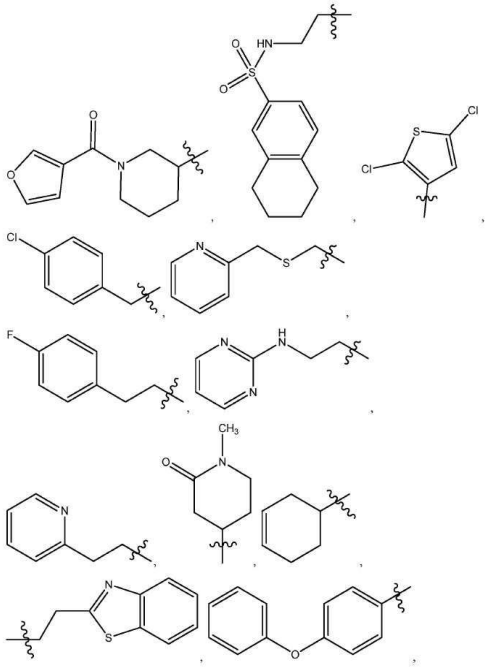
[0434]



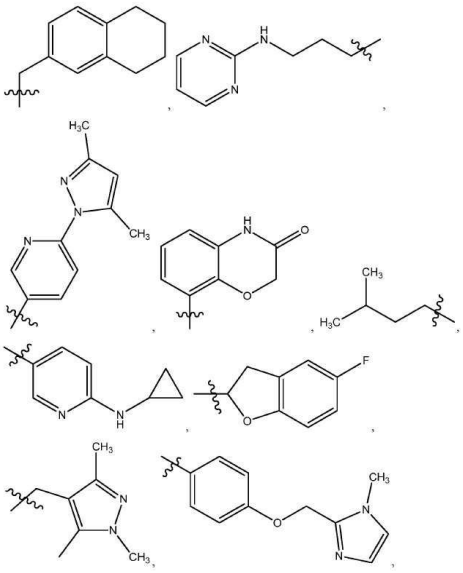
[0435]



[0436]

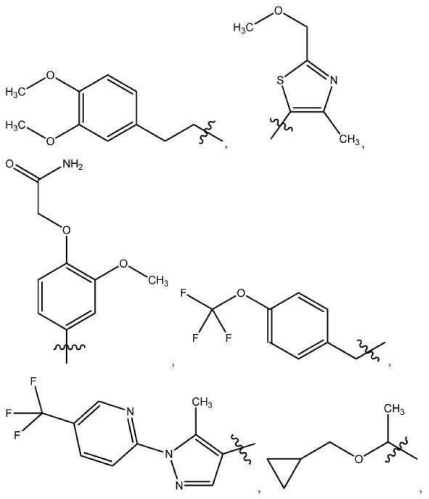


[0437]

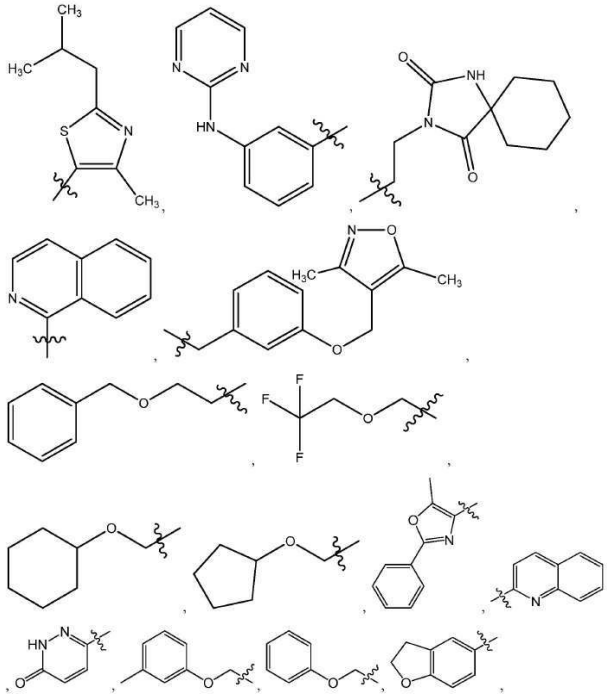


[0438]

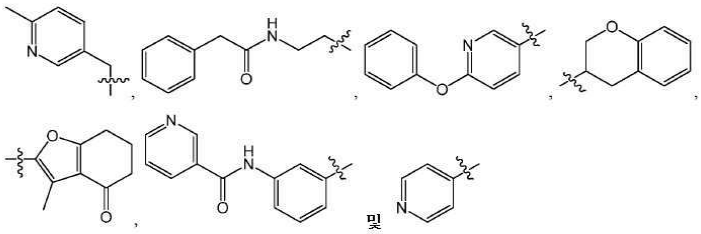
[0439]



[0440]



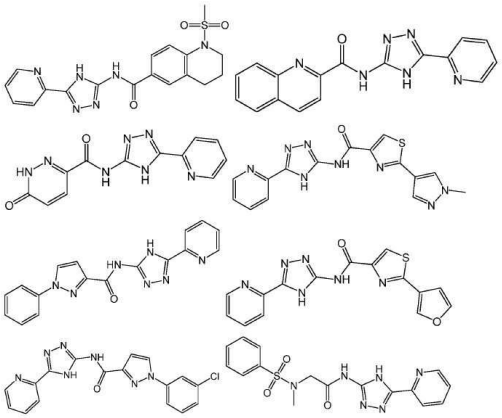
[0441]



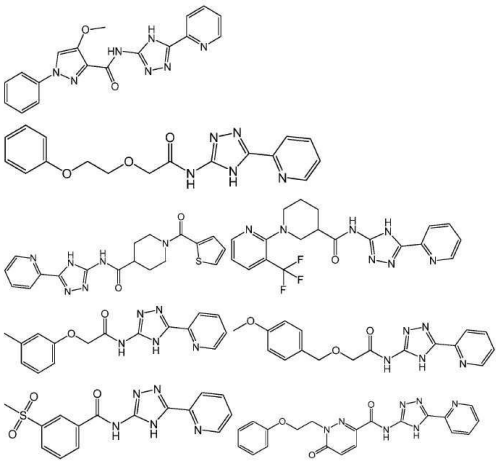
[0442] R^{2a}는 아릴 또는 헤테로아릴이며; X는 NH 또는 S이다.

[0443] 일 실시형태에서, 화학식 Ia의 화합물은 하기이다:

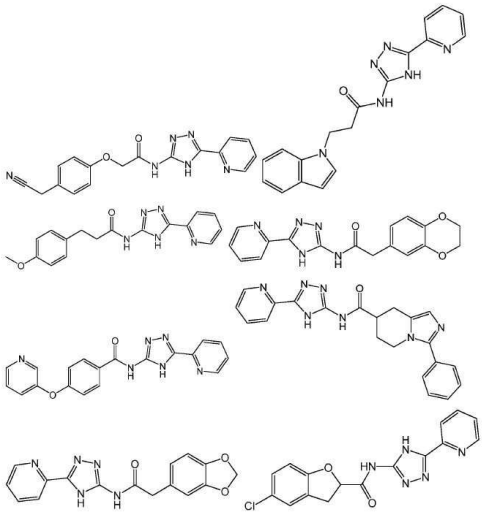
[0444]

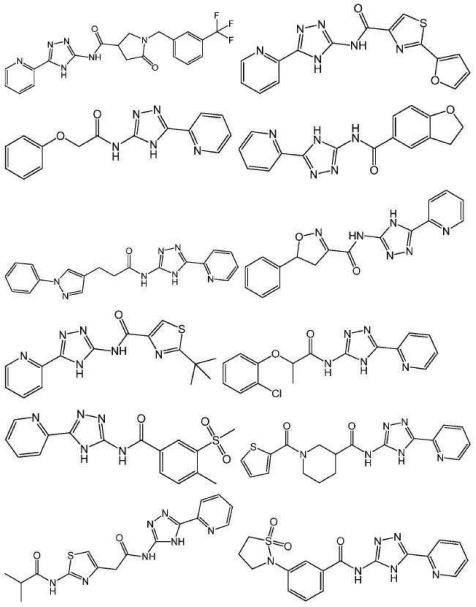


[0445]

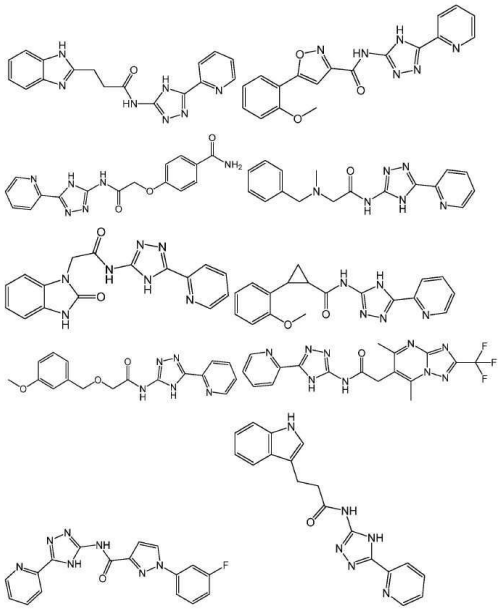


[0446]

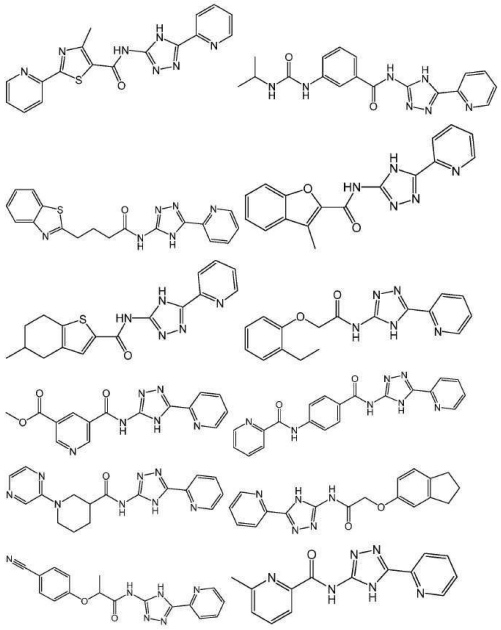




[0447]

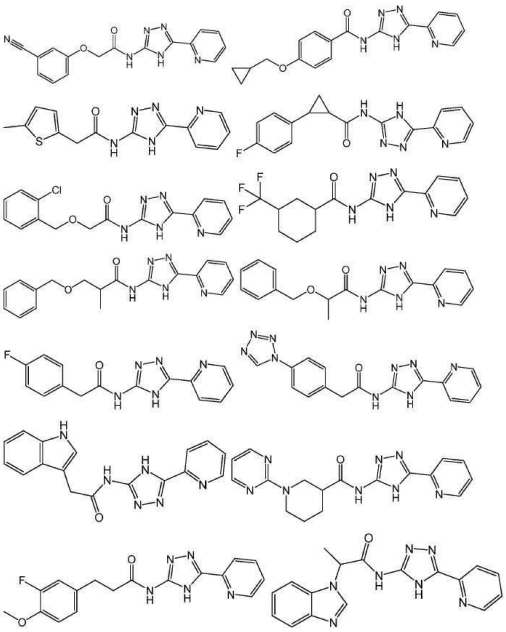


[0448]

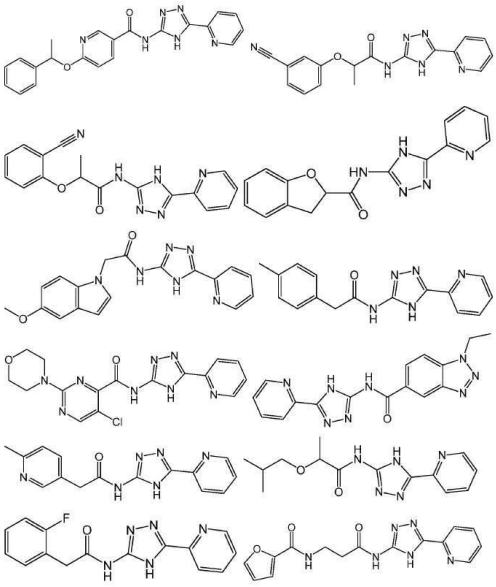


[0449]

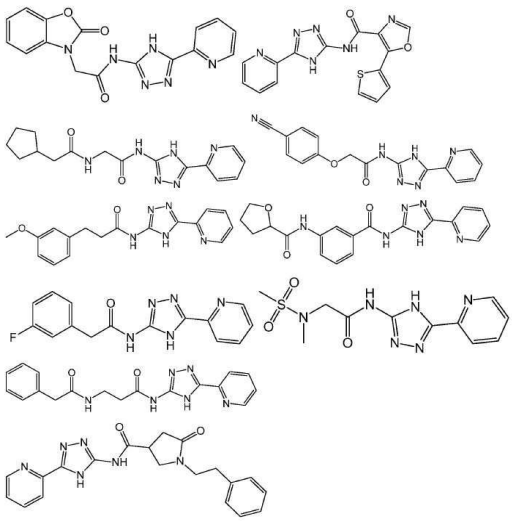
[0450]

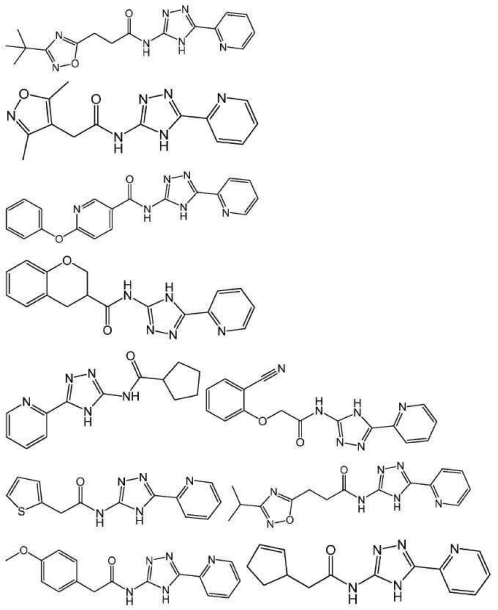


[0451]

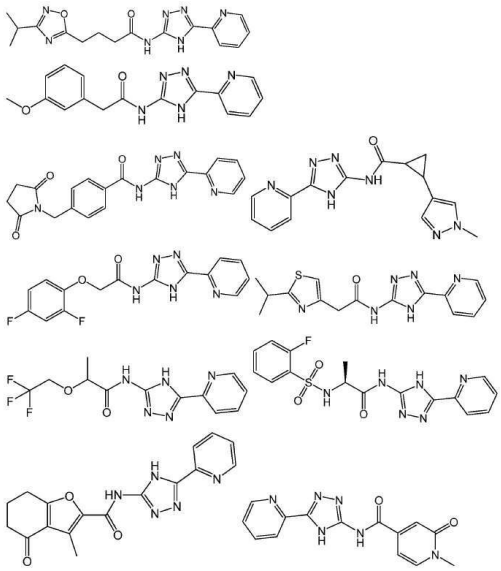


[0452]

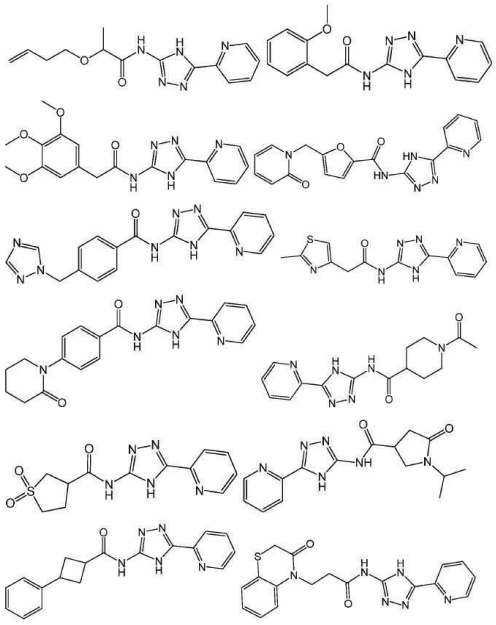




[0453]

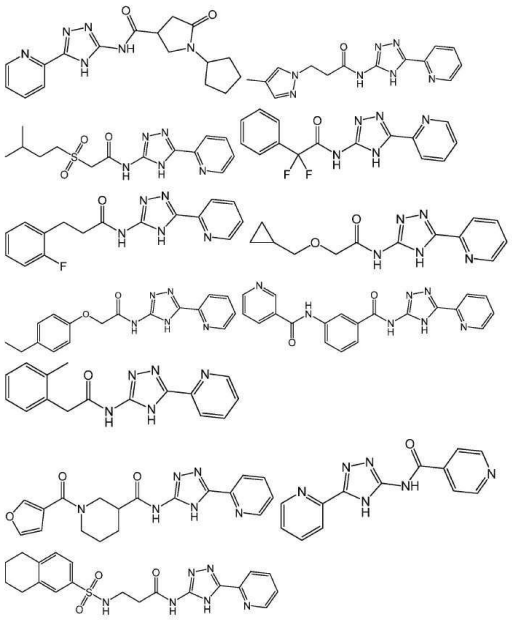


[0454]

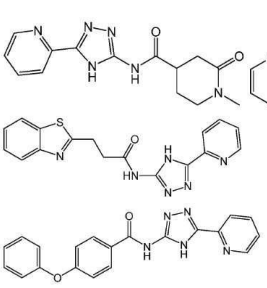


[0455]

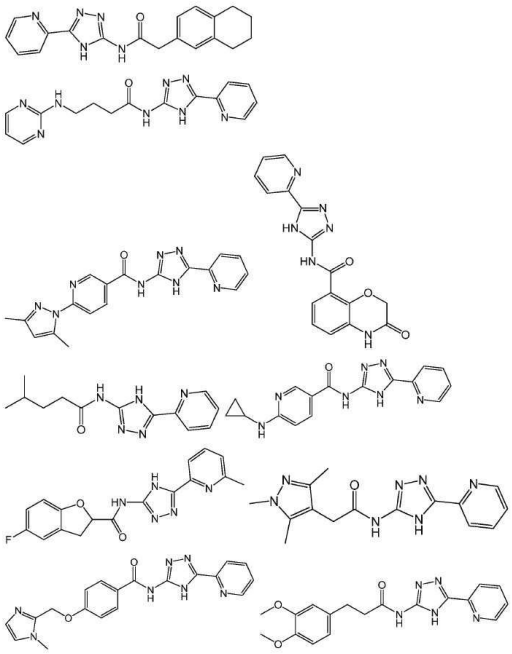
[0456]

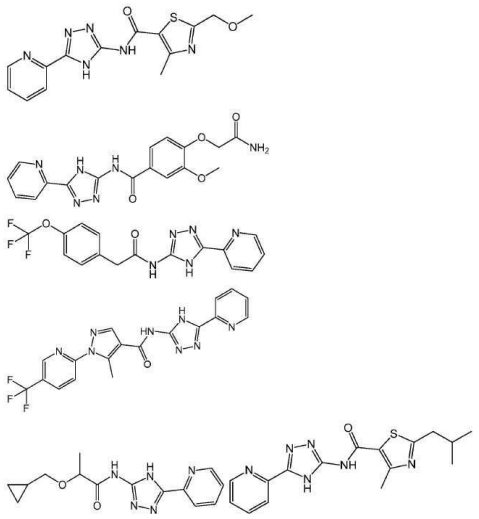


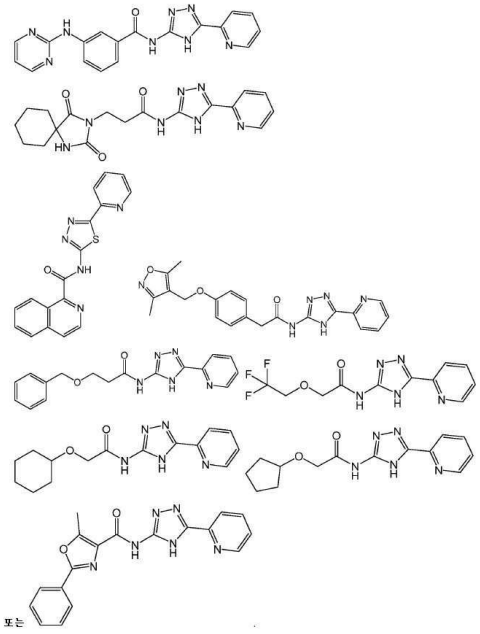
[0457]



[0458]

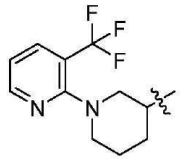


[0459] 

[0460] 

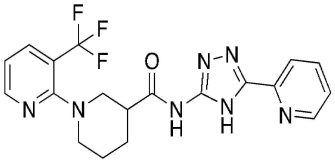
.

[0461] 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이고, 식 중,

[0462] R^{1a}는  이고,

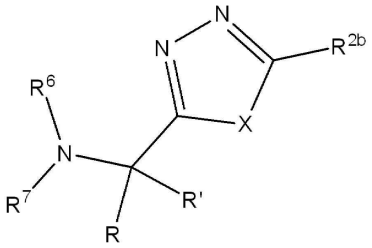
[0463] R^{2a}는 헤테로아릴이며; X는 NH 또는 S이다.

[0464] 일 실시형태에서, 화학식 Ia의 화합물은 하기와 같다:

[0465] 
.

[0466] 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Ib의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[0467]



[0468] 화학식 Ib

[0469] 식 중, R^{2b}는 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0470] R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[0471] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

[0472] R 및 R'는 수소 및 알킬로부터 독립적으로 선택되며, R과 R'는 합쳐져서 이들이 부착되는 탄소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

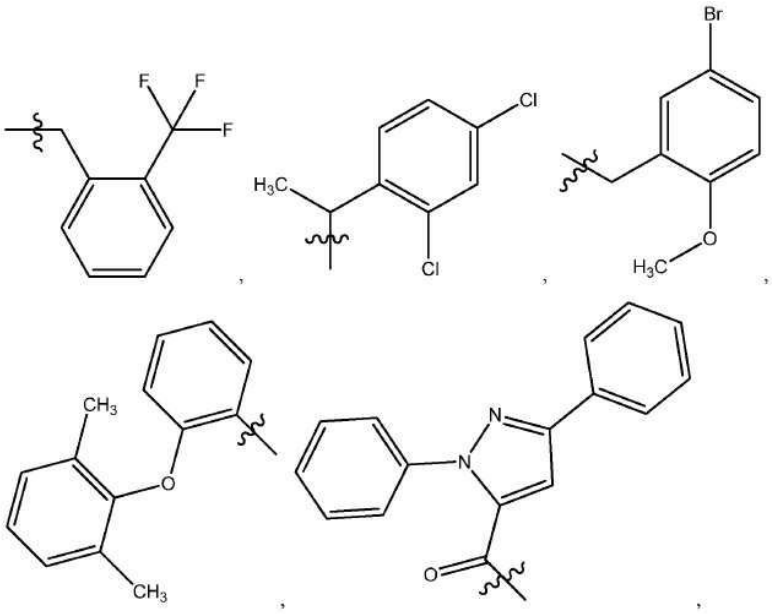
[0473] p는 0 내지 2이며; 그리고

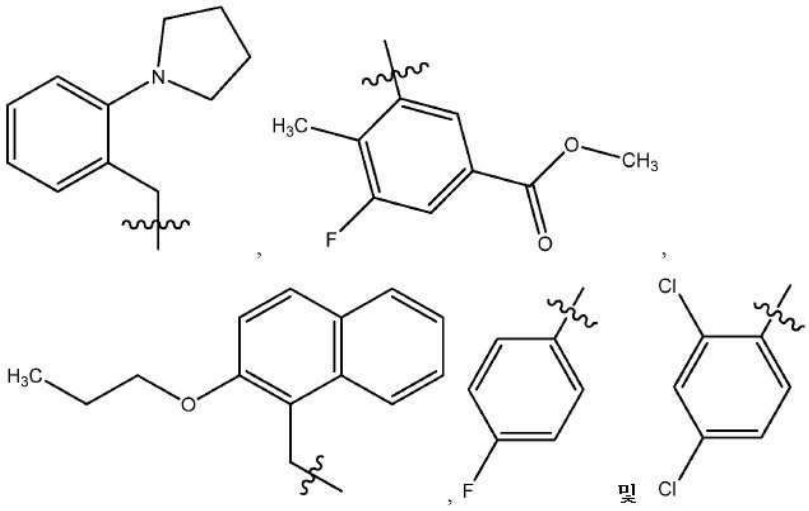
[0474] X는 O 또는 NR^5이다.

[0475] 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 Ib의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이고, 식 중,

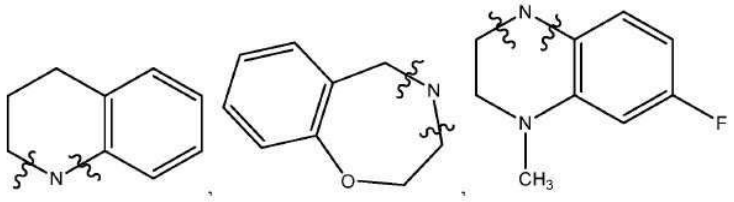
[0476] R^6 및 R^7은 수소, 메틸, 아이소프로필, 페닐, 사이클로프로필, 아다만틸로부터 독립적으로 선택되거나 또는 하기 중 하나로부터 선택되고:

[0477]



[0478] 

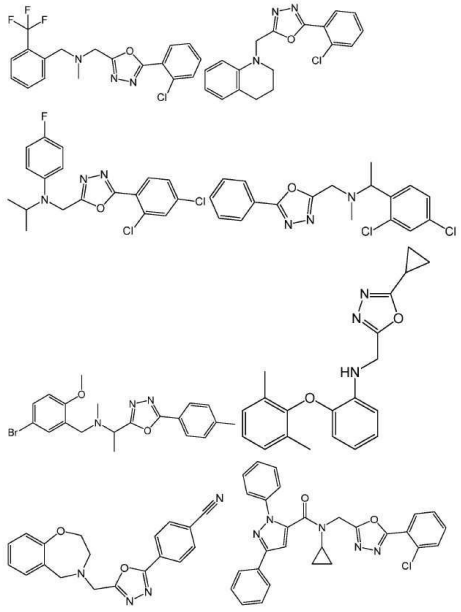
[0479] 식 중, 페닐은 할로겐으로부터 각각 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환체로 선택적으로 치환되며, R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하되, 환식 구조는 하기 중 하나로부터 선택되며:

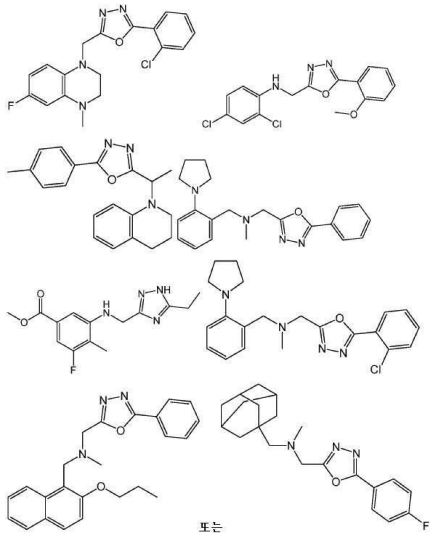
[0480] 

[0481] R 및 R'는 수소 및 메틸로부터 독립적으로 선택되고;

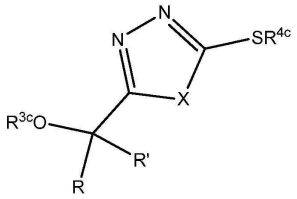
[0482] X는 O 또는 NH이다.

[0483] 일 실시형태에서, 화학식 Ib의 화합물은 하기이다:

[0484] 

[0485] 
또는 .

[0486] 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Ic의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[0487] 

[0488] 화학식 Ic

[0489] 식 중, R^{3c}는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[0490] R^{4c}는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[0491] R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[0492] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

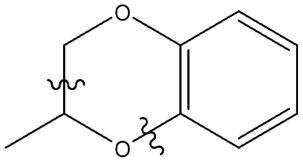
[0493] R 및 R'는 수소 및 알킬로부터 독립적으로 선택되며, R과 R'는 합쳐져서 이들이 부착되는 탄소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

[0494] p는 0 내지 2이며; 그리고

[0495] X는 O 또는 NR^5이다.

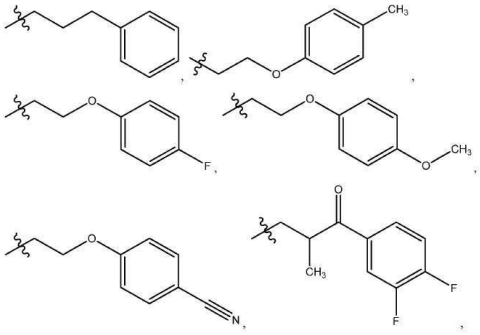
[0496] 또 다른 실시형태에서, 화학식 Ic의 화합물은,

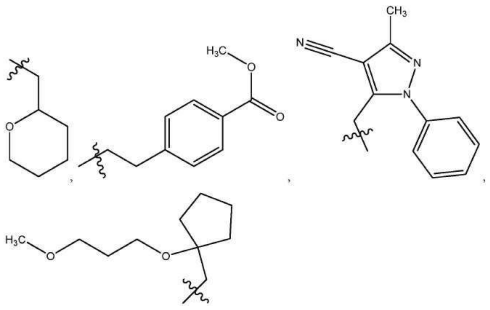
[0497] R^{3c}가 페닐이거나 또는 R^{3c}, R 및 R'가 합쳐져서 하기에 도시된 바와 같은 환식 구조를 형성하며:

[0498] 

[0499] 여기서, 페닐은 할로겐, 사이아노 및 메틸로부터 각각 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0500] R^{4c}는 하기 중 하나로부터 선택되며:

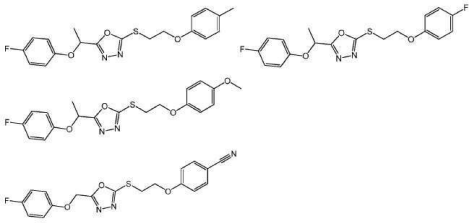
[0501] 

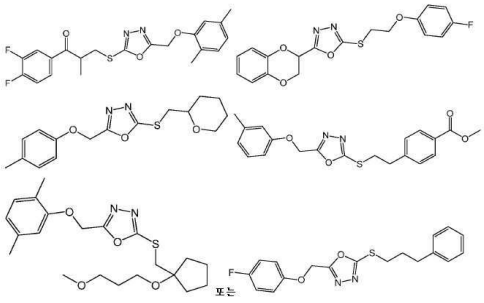
[0502] 

[0503] R 및 R'는 수소 및 메틸로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R과 R'는 합쳐져서 이들이 부착되는 탄소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

[0504] X는 O 또는 N-페닐인, 화합물이다.

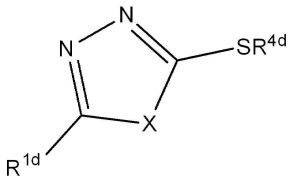
[0505] 일 실시형태에서, 화학식 Ic의 화합물은 하기이다:

[0506] 

[0507] 

[0508] 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Id의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유

도체이다:

[0509] 

[0510] 화학식 Id

[0511] 식 중, R^{1d}는 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴 및 SR^4로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0512] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[0513] R^{4d}는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

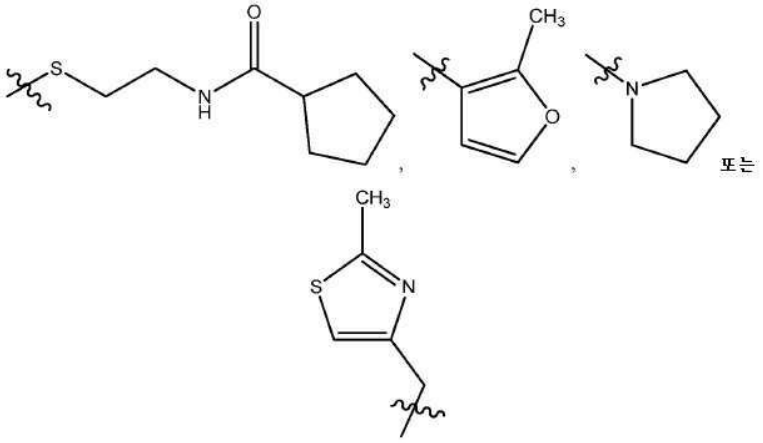
[0514] R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[0515] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

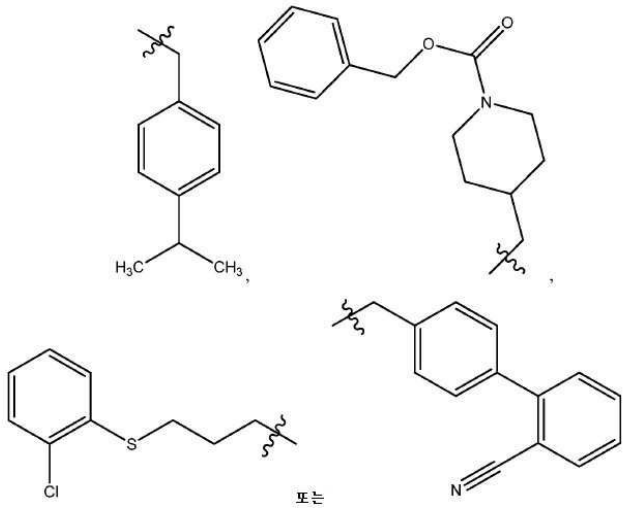
[0516] X는 O, S 또는 NR^5이다.

[0517] 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 Id의 화합물이되,

[0518] R^{1d}는 하기 중 하나로부터 선택되며:

[0519] 

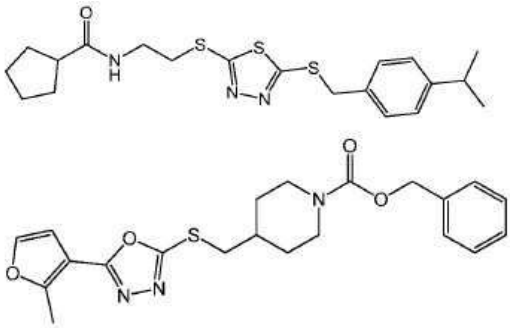
[0520] R^{4d}는 하기 중 하나로부터 선택되며:

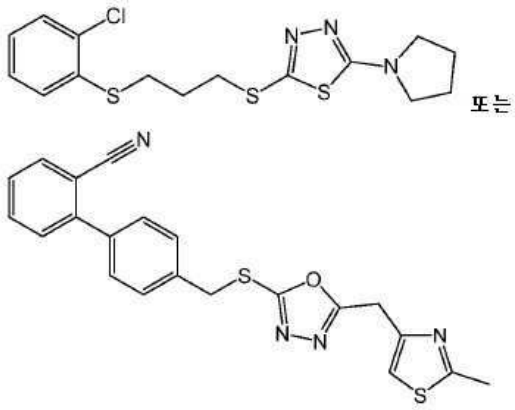
[0521] 

, 그리고

[0522] X는 O 또는 S이다.

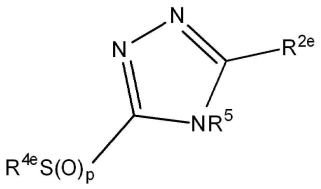
[0523] 일 실시형태에서, 화학식 Id의 화합물은 하기이다:

[0524] 



[0525] .

[0526] 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Ie의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[0527] 

[0528] 화학식 Ie

[0529] R^{2e}는 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0530] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[0531] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[0532] R^{4e}는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이며;

[0533] R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[0534] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

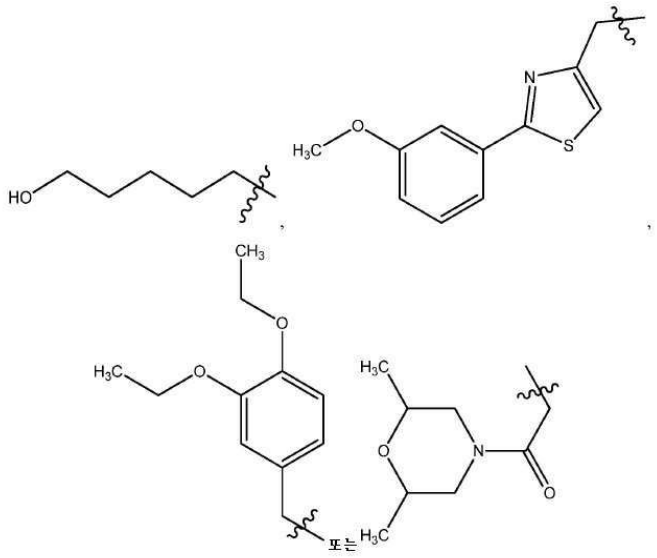
[0535] p는 0 내지 2이다.

[0536] 화학식 Ie의 또 다른 실시형태에서, 화학식 Ie의 화합물은,

[0537] R^{2e}가 퍼릴, 피리딘일, 페닐 및 나프틸메틸로 이루어진 군으로부터 선택되되,

[0538] 페닐은 메틸로 치환되고;

[0539] R^{4e}가 하기 중 하나로부터 선택되고:

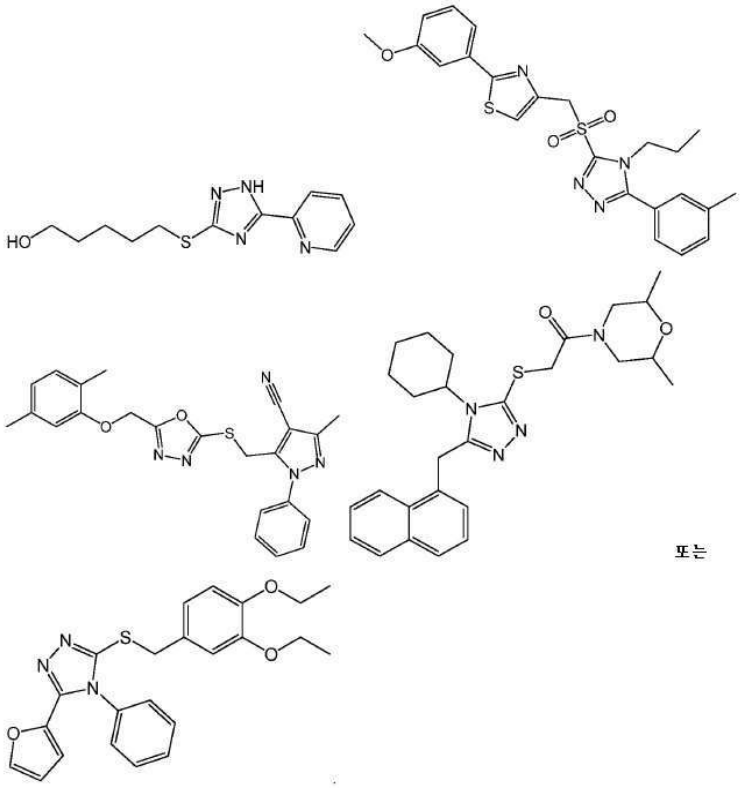
[0540] 

;

[0541] R^5가 수소, 프로필, 사이클로헥실 또는 페닐이고; 그리고

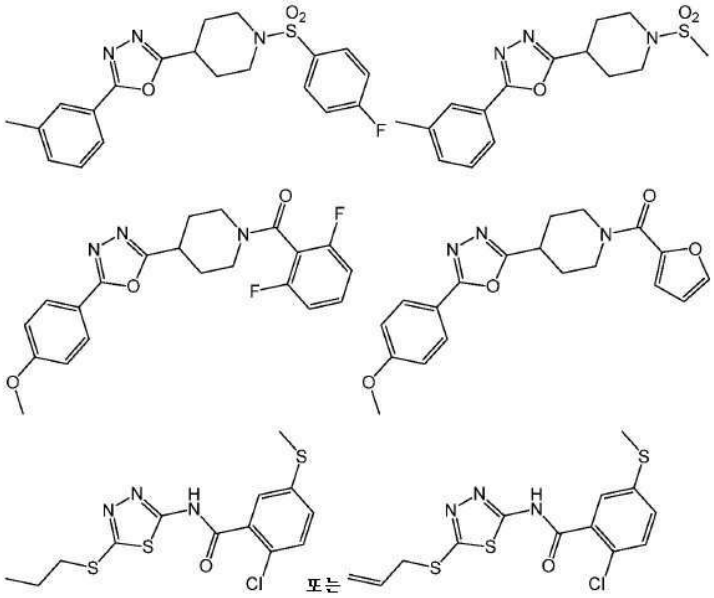
[0542] p가 0 내지 2인, 화합물이다.

[0543] 일 실시형태에서, 화학식 Ie의 화합물은 하기이다:

[0544] 

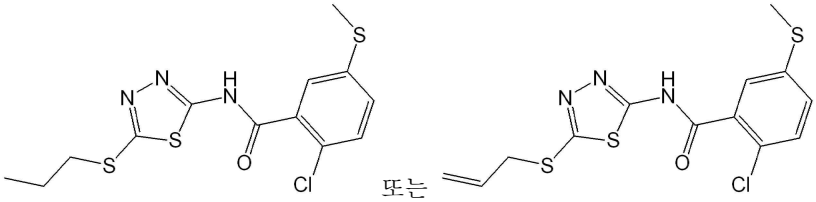
.

[0545] 일 실시형태에서, 화학식 I의 화합물이 선택되되, 단 화합물은 하기가 아니다:

[0546] 

.

[0547] 일 실시형태에서, 화학식 Ia의 화합물이 선택되되, 단 화합물은 하기가 아니다:

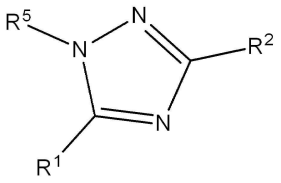
[0548] 

.

[0549] 일 실시형태에서, 화학식 I의 화합물이 선택되되, 단 X가 NH이고, R^1이 페닐이면, R^2는 피리딜이 아니다.

[0550] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 조성물 및 방법에 사용하기 위한 화합물은 하기 화학식 II 또는 이의

약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[0551] 

[0552] 화학식 II

[0553] 식 중, R^1 및 R^2는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0554] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

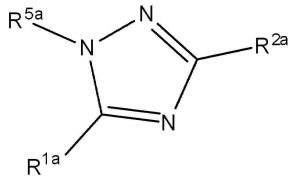
[0555] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[0556] R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[0557] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

[0558] p는 0 내지 2이다.

[0559] 또 다른 실시형태에서, 화학식 II의 화합물은 하기 화학식 IIa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[0560] 

[0561] 화학식 IIa

[0562] 식 중, R^{1a}는 헤테로사이클릴 또는 NR^6R^7이고;

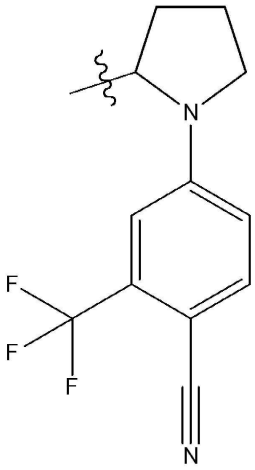
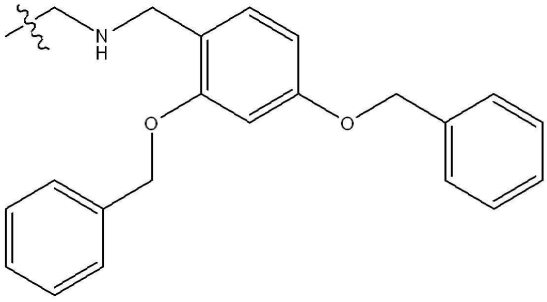
[0563] 식 중, R^{2a}는 H, 아릴 또는 헤테로아릴이며;

[0564] R^{5a}는 알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이고;

[0565] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성한다.

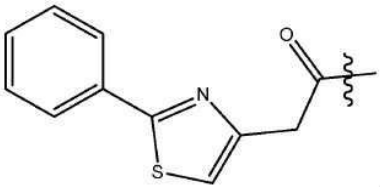
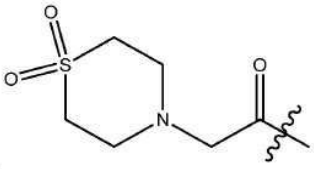
[0566] 화학식 IIa의 또 다른 실시형태에서, 화학식 II의 화합물은,

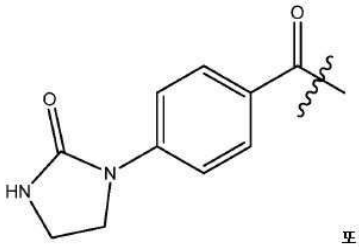
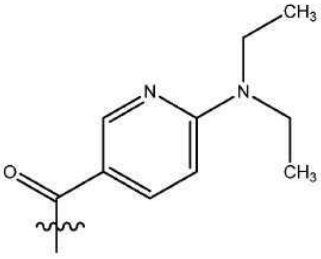
[0567] R^{1a}가 아미노이거나 또는 하기에 도시된 바와 같고:

[0568]  또는  ;

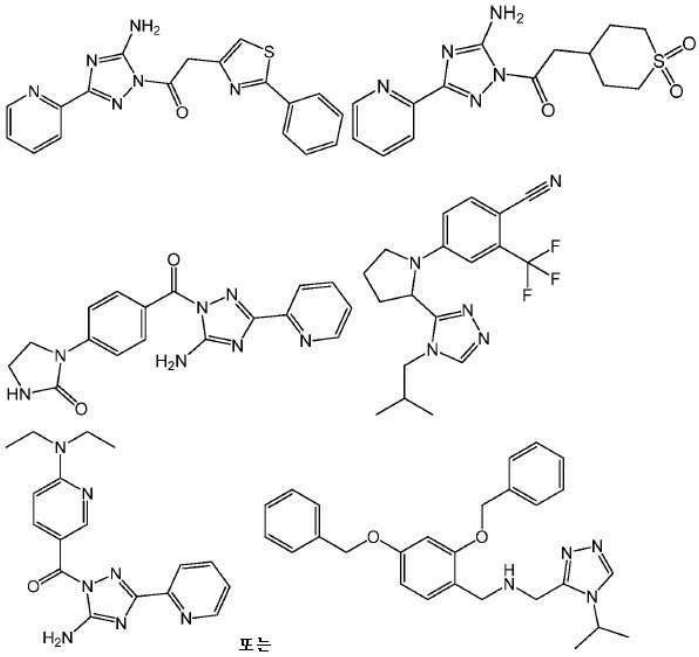
[0569] R^{2a}는 H 또는 피리딘일이며;

[0570] R^{5a}는 아이소프로필 또는 하기에 도시된 바와 같은, 화합물이다:

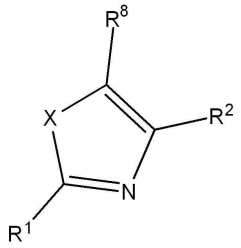
[0571]  ,  ,

[0572]  또는  .

[0573] 일 실시형태에서, 화학식 IIa의 화합물은 하기이다:

[0574] 

[0575] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 조성물 및 방법에 사용하기 위한 화합물은 하기 화학식 III 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[0576] 

[0577] 화학식 III

[0578] 식 중, $R^{1,}$ R^2 및 R^8은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0579] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[0580] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[0581] R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[0582] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

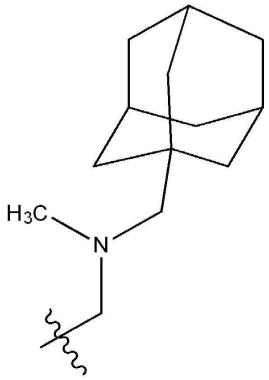
[0583] p는 0 내지 2이며; 그리고

[0584] X는 O 또는 S이거나; 또는 X는 NR이고, 식 중, R은 그것이 부착되는 5원의 고리 상의 질소에 인접한 탄소 원자

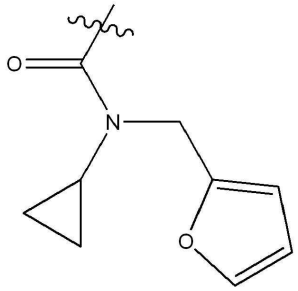
중 하나와 비방향족 고리를 형성한다.

[0585] 화학식 III의 또 다른 실시형태에서, 화학식 III의 화합물은,

[0586] R^1이 페닐 또는 하기에 기재된 바와 같고:

[0587] 

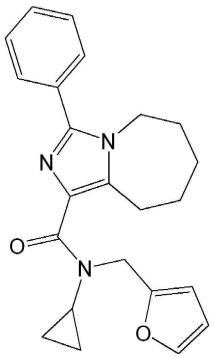
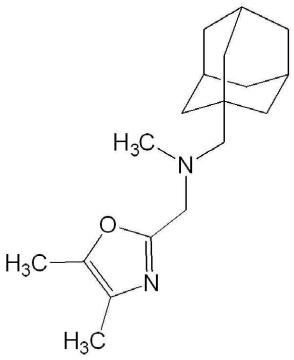
[0588] R^2이 메틸 또는 하기에 기재된 바와 같으며:

[0589] 

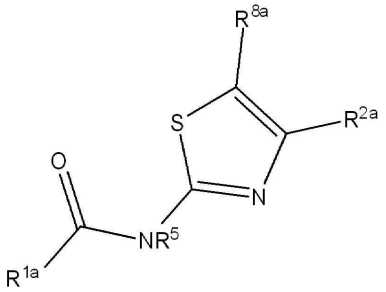
[0590] p가 0 내지 2이며; 그리고

[0591] X가 O이거나; 또는 X가 NR이되, 식 중, R은 이것이 부착되는 5원의 고리 상의 질소에 인접한 탄소 원자 중 하나와 7원의 고리를 형성하는, 화합물이다.

[0592] 일 실시형태에서, 화학식 III의 화합물은 하기이다:

[0593]  또는  .

[0594] 또 다른 실시형태에서, 화학식 III의 화합물은 화학식 IIIa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이고:

[0595] 

[0596] 화학식 IIIa,

[0597] 식 중, R^{1a}는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, OR^3 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0598] R^{2a}는 아릴 또는 헤테로아릴이며;

[0599] R^{8a}는 H 또는 알킬이고;

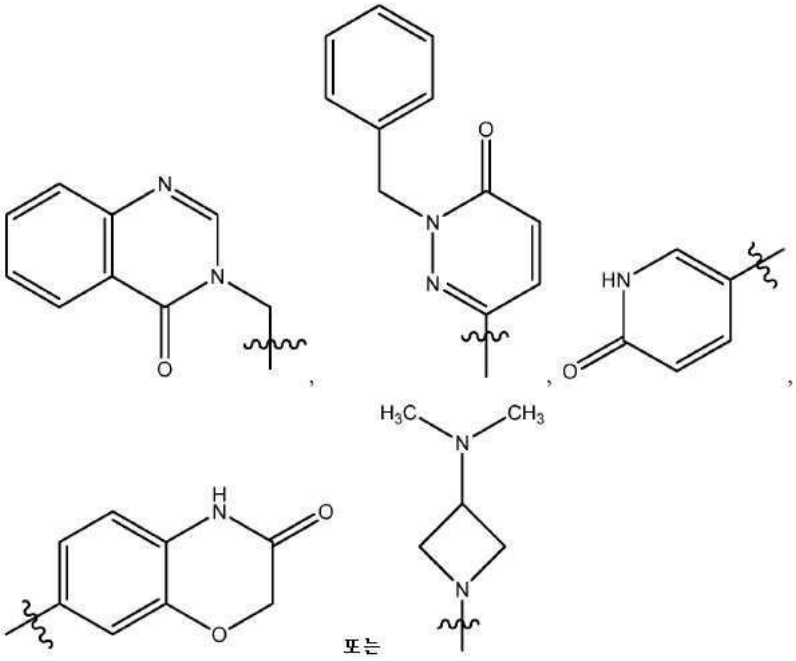
[0600] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[0601] R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[0602] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성한다.

[0603] 화학식 IIIa의 또 다른 실시형태에서, 화학식 IIIa의 화합물은,

[0604] R^{1a}가 피리딘일, 아이속사졸릴, 페닐, 벤조다이옥살릴, 퀴녹살린일, 피롤리딘오일, 아미노알킬, 벤즈이미다졸릴, 벤질, 벤조퓨란일 및 하기 중 하나로 이루어진 군으로부터 선택되되:

[0605] 

[0606] 식 중 피리딘일, 아이속사졸릴, 페닐, 퓨란일 및 벤질은 메틸, 할로겐, 메톡시, 벤조다이옥살릴, 피리딘일, 테

트라졸릴로부터 각각 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환되고;

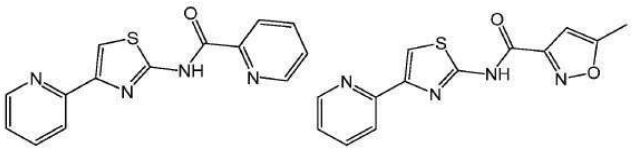
[0607] R^{2a}는 피리딘일이며;

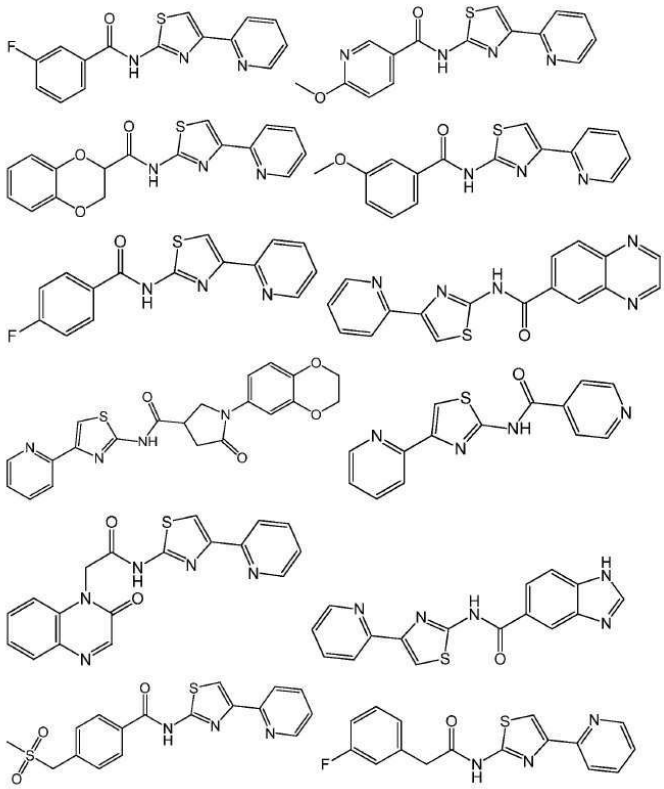
[0608] R^{8a}는 수소이고; 그리고

[0609] R^{5}는 수소인, 화합물이다.

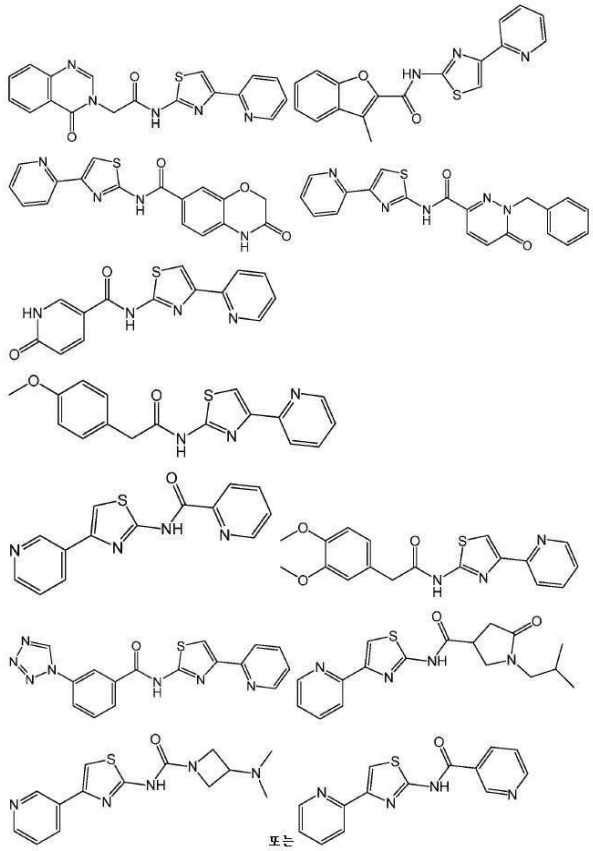
[0610] 일 실시형태에서, 화학식 IIIa의 화합물은 하기이다:

[0611]





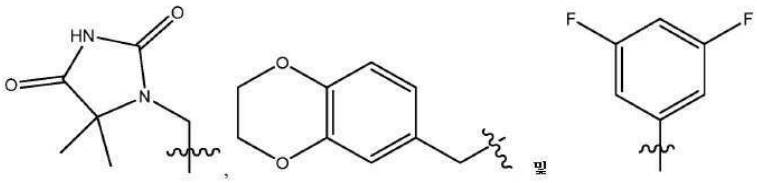
[0612]

[0613] 

.

[0614] 화학식 IIIa의 또 다른 실시형태에서, 화학식 IIIa의 화합물은,

[0615] R^{1a}가 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0616] 

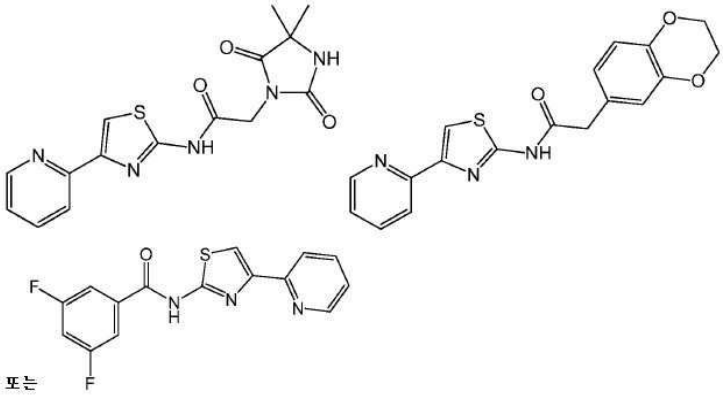
;

[0617] R^{2a}가 피리딘일이며;

[0618] R^{8a}가 수소이고; 그리고

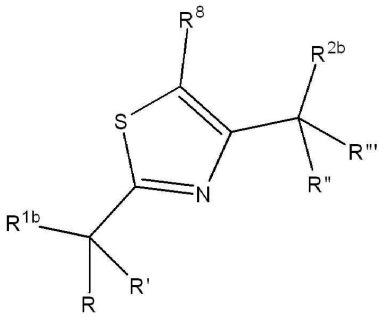
[0619] R^{5}가 수소인, 화합물이다.

[0620] 일 실시형태에서, 화학식 IIIa의 화합물은 하기이다:

[0621] 

.

[0622] 또 다른 실시형태에서, 화학식 III의 화합물은 화학식 IIIb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[0623] 

[0624] 화학식 IIIb

[0625] 식 중, R^{1b}는 OR^3, $NR^5C(O)R^4$ 또는 NR^6R^7이고;

[0626] R^{2b}는 OR^3, 아릴 또는 헤테로아릴이며;

[0627] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[0628] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[0629] R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[0630] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

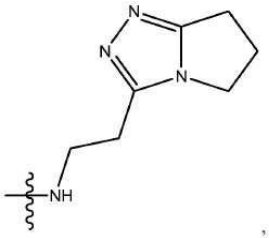
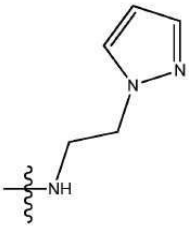
[0631] R 및 R'는 수소 및 알킬로부터 독립적으로 선택되며, R과 R'는 합쳐져서 이들이 부착되는 탄소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

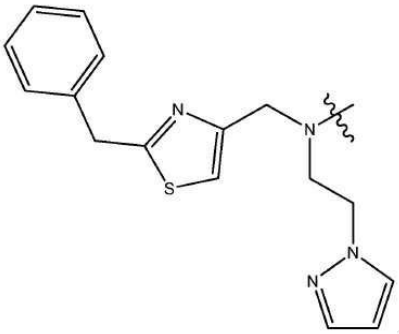
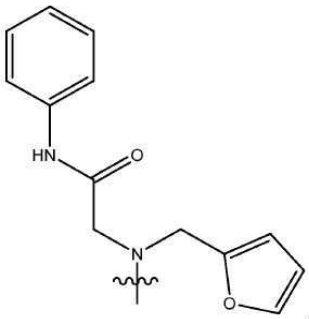
[0632] R" 및 R"'는 수소 및 알킬로부터 독립적으로 선택되며, R"와 R"'는 합쳐져서 이들이 부착되는 탄소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성한다.

[0633] 화학식 IIIb의 또 다른 실시형태에서, 화학식 IIIb의 화합물은,

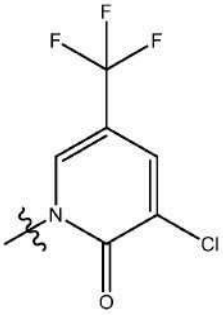
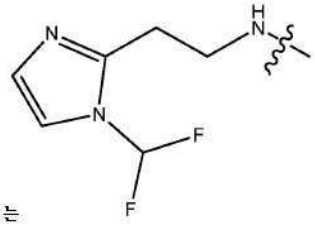
[0634] R^{1b}가 OR^3, 또는 페닐이고;

[0635] R^{2b}가 OR^3, 또는 하기와 같고:


,

,


,

,

[0636]


또는

,

[0637]

[0638] R^3이 페닐이되,

[0639] 여기서 페닐은 메톡시, 1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올 및 할로겐으로부터 각각 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환되고,

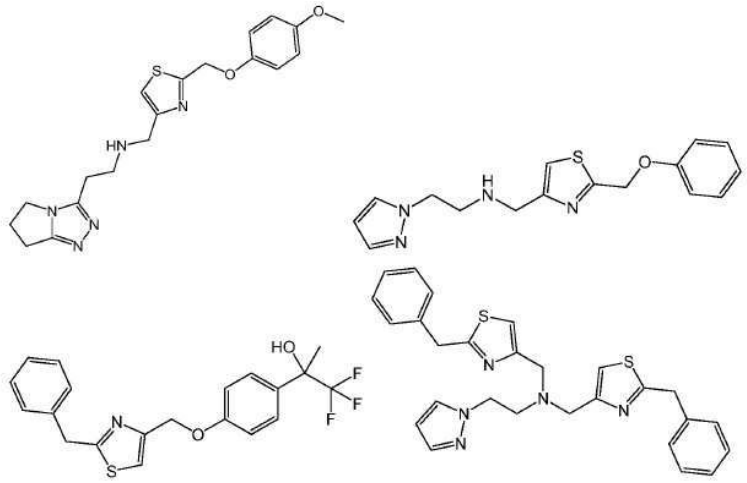
[0640] R^5가 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[0641] R^8이 수소이며;

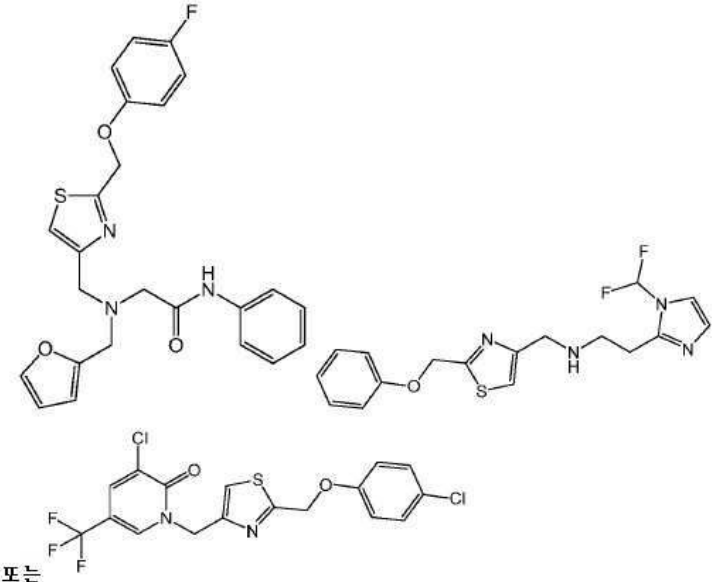
[0642] R 및 R'가 수소인, 화합물이다.

[0643] 일 실시형태에서, 화학식 IIIb의 화합물은 하기이다:

[0644]



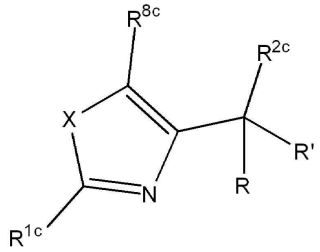
[0645] 또는



.

[0646] 또 다른 실시형태에서, 화학식 III의 화합물은 하기 화학식 IIIc의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[0647]



[0648] 화학식 IIIc

[0649] 식 중, R^{1c}는 아릴 또는 헤테로아릴이며;

[0650] R^{2c}는 SR^4, $NR^5C(O)R^4$ 또는 NR^6R^7이고;

[0651] R^{8c}는 H 또는 알킬이며;

[0652] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아

르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[0653] R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[0654] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

[0655] R 및 R'는 수소 및 알킬로부터 독립적으로 선택되며, R과 R'는 합쳐져서 이들이 부착되는 탄소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

[0656] X는 O 또는 S이다.

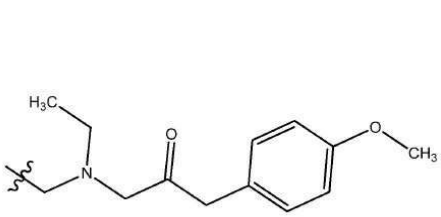
[0657] 화학식 III의 또 다른 실시형태에서, 화학식 IIIc의 화합물은,

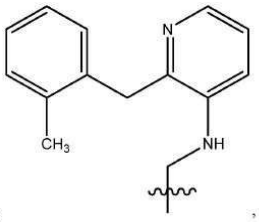
[0658] R^{1c}가 SR^4, 페닐 또는 피리딘일 또는 티엔일이되;

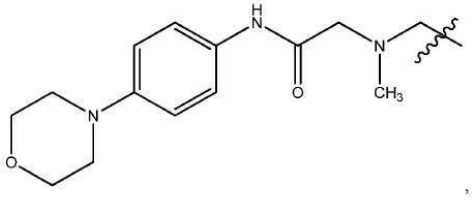
[0659] 식 중, 페닐은 메틸, 메톡시, 에톡시, 할로겐으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환되고,

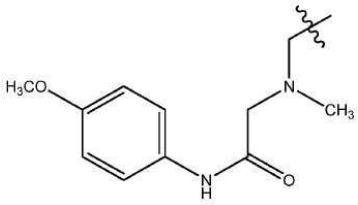
[0660] R^{2c}가 SR^4, CH_2SR^4이거나 또는 하기로부터 선택되고:

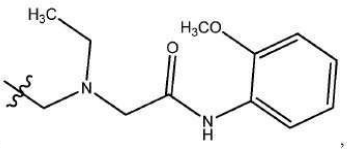
[0661]



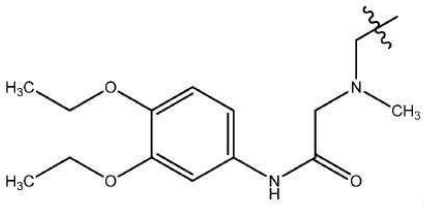


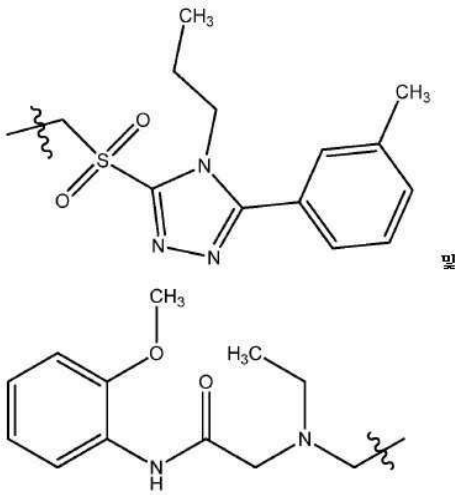






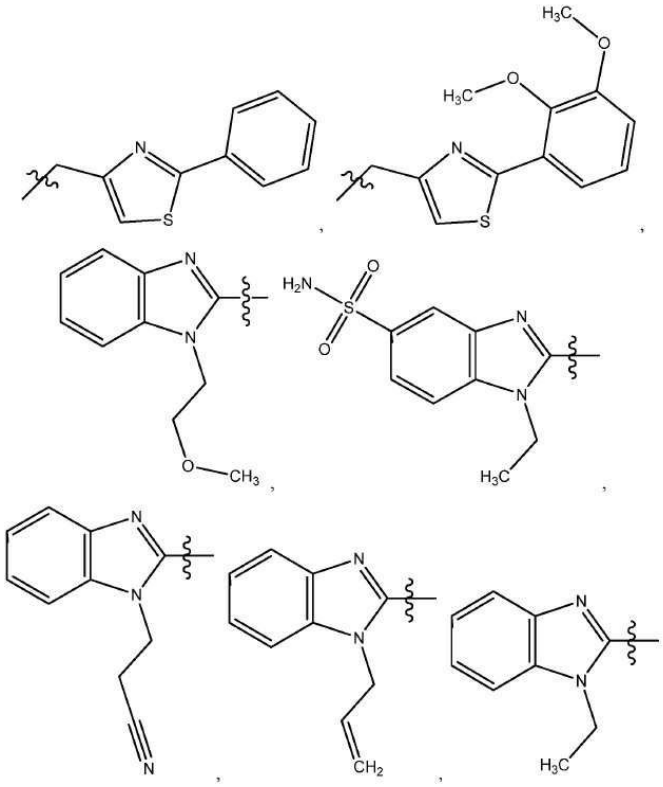
[0662]

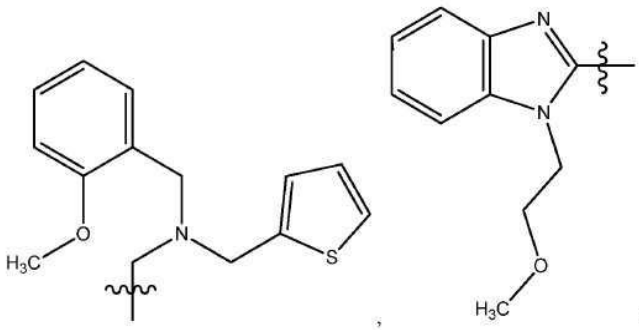


[0663] 

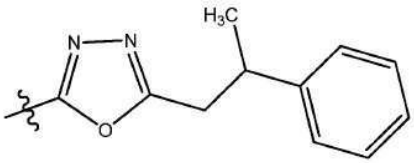
[0664] R^{8c}가 H 또는 메틸이며;

[0665] R^{4}가 하기로부터 선택되고:

[0666] 



,



[0667]

[0668] R 및 R'가 수소이며; 그리고

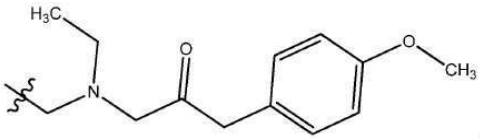
[0669] X는 O 또는 S인, 화합물이다.

[0670] 화학식 III의 또 다른 실시형태에서, 화학식 IIIc의 화합물은,

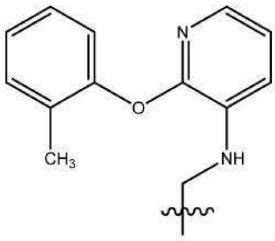
[0671] R^{1c}가 SR^4, 페닐 또는 피리딘일 또는 티엔일이되;

[0672] 여기서, 페닐은 메틸, 메톡시, 에톡시, 할로겐으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환되고,

[0673] R^{2c}가 SR^4, CH_2SR^4이거나 또는 하기로부터 선택되고:

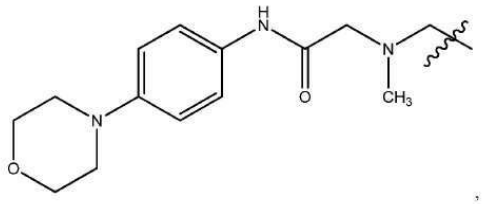


,

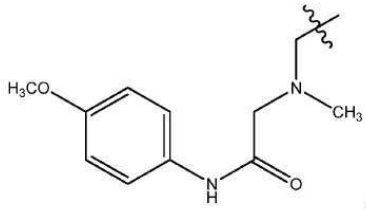


,

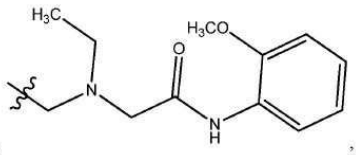
[0674]



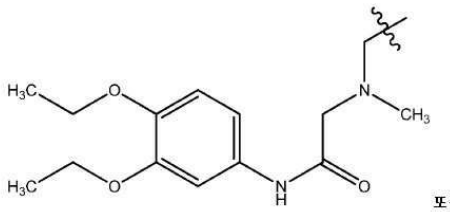
,



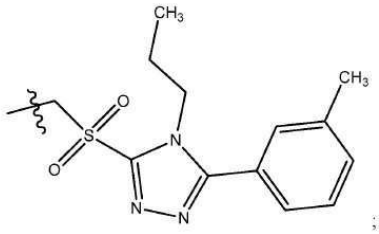
,



,



또는

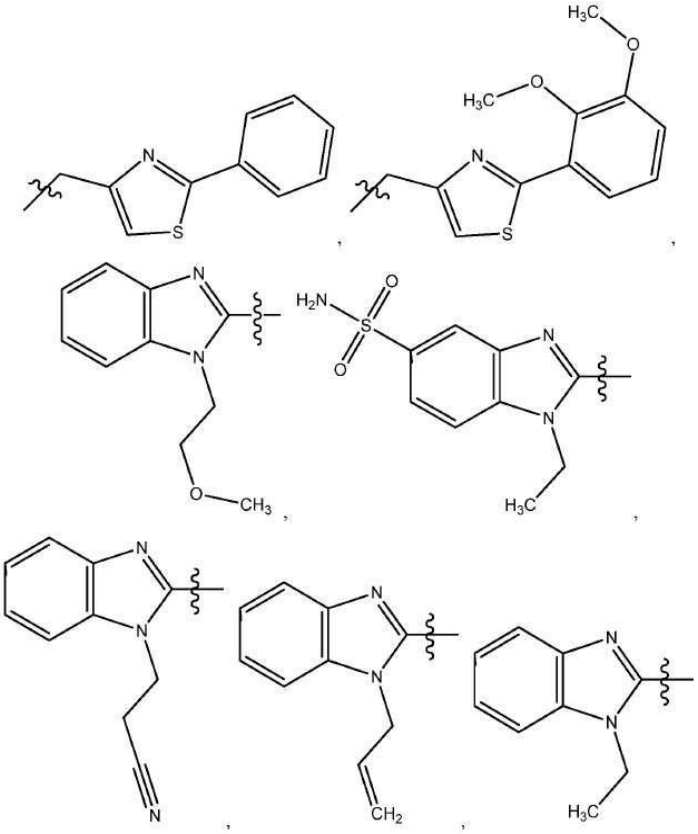


;

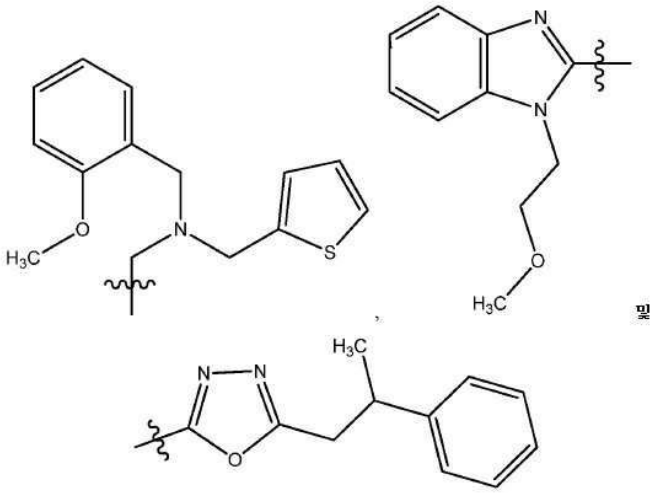
[0675]

[0676] R^{8c}가 H 또는 메틸이며;

[0677] R^4가 하기로부터 선택되고:



[0678]

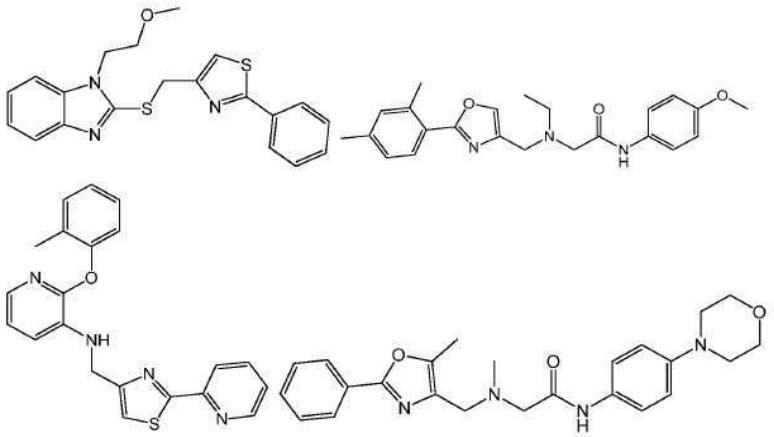


[0679] ;

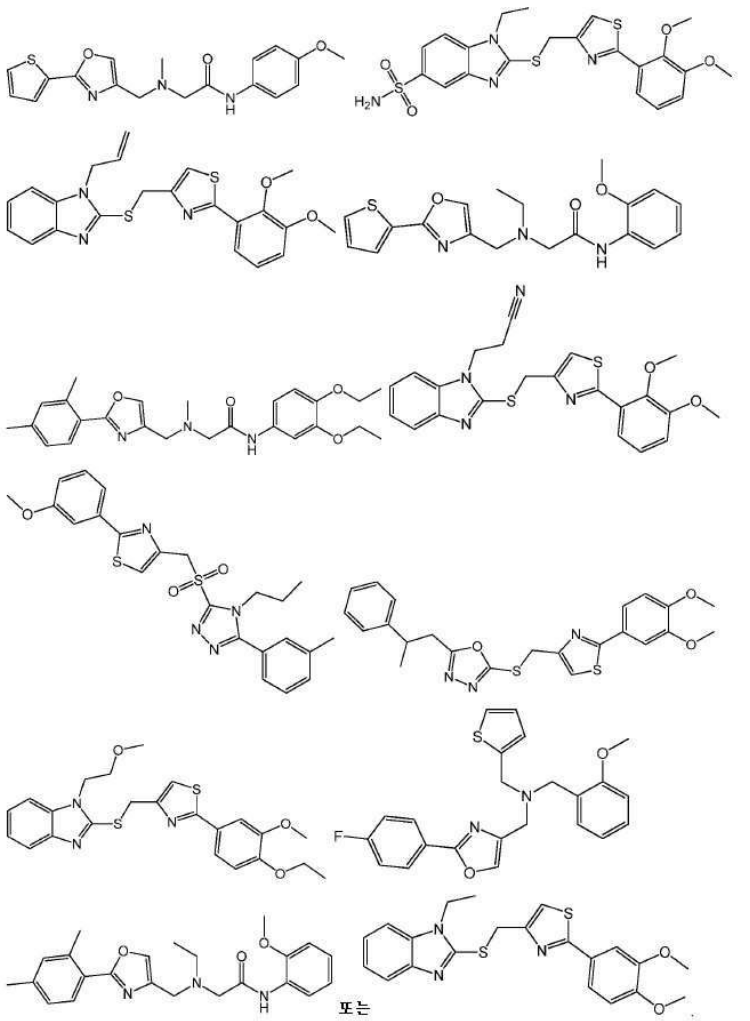
[0680] R 및 R'가 수소이며; 그리고

[0681] X는 O 또는 S인, 화합물이다.

[0682] 일 실시형태에서, 화학식 IIIc의 화합물은 하기이다:



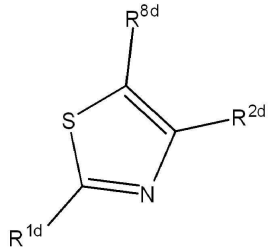
[0683]



[0684]

또는

[0685] 또 다른 실시형태에서, 화학식 III의 화합물은 하기 화학식 IIId의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[0686] 

[0687] 화학식 IIId

[0688] 식 중, R^{1d}는 알킬, 사이클로알킬, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 또는 NR^6R^7이고;

[0689] R^{2d}는 아릴 또는 헤테로아릴이며;

[0690] R^{8d}는 H 또는 알킬이고;

[0691] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[0692] R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

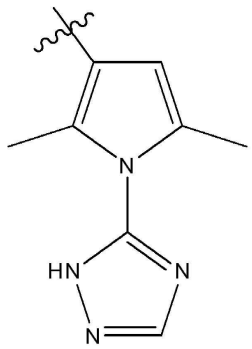
[0693] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성한다.

[0694] 화학식 IIId의 또 다른 실시형태에서, 화학식 IIId의 화합물은,

[0695] R^{1d}가 사이클로프로필, 페닐, $S(O)_2R^4$, $NR^5C(O)R^4$ 또는 NR^6R^7이되,

[0696] 여기서 페닐은 하이드록실 및 $CONH_2$로부터 각각 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환되고;

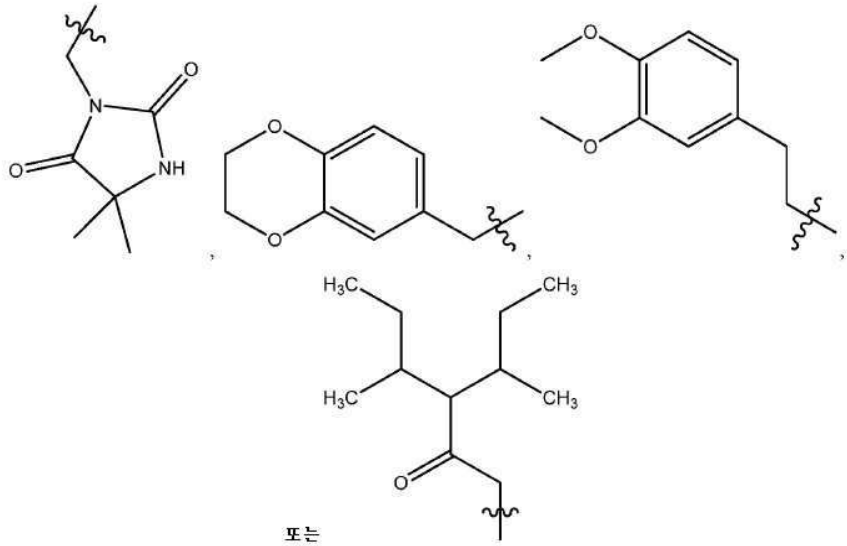
[0697] R^{2d}가 페닐 또는 하기에 도시된 바와 같되:

[0698] 

[0699] 여기서 페닐은 메톡시, 할로겐, 메틸 및 하이드록실로부터 각각 선택된 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환되며;

[0700] R^{8d}가 수소, 메틸 또는 $CH_2CH_2CO_2CH_3$이고;

[0701] R^4가 페닐이거나 또는 하기 중 하나로부터 선택되되:

[0702] 

[0703] 여기서 페닐은 2개의 할로겐으로 선택적으로 치환되며;

[0704] R^5가 수소이고;

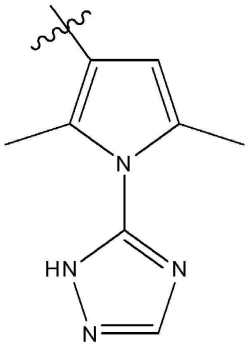
[0705] R^6 및 R^7이 수소, 사이클로헥실로부터 독립적으로 선택되고, R^6과 R^7이 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 6원의 환식 구조를 형성하는, 화합물이다.

[0706] 화학식 IIId의 또 다른 실시형태에서, 화학식 IIId의 화합물은,

[0707] R^{1d}가 사이클로프로필, 페닐, $S(O)_2R^4$, $NR^5C(O)R^4$ 또는 NR^6R^7이되,

[0708] 여기서 페닐은 하이드록실 및 $CONH_2$로부터 각각 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환되고;

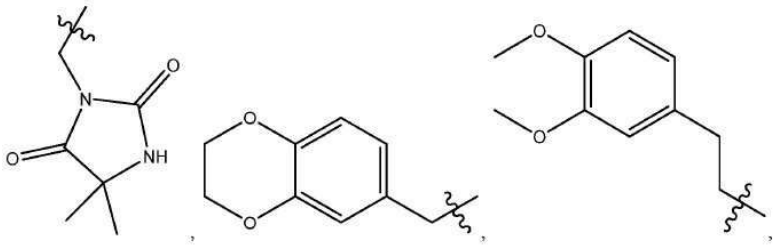
[0709] R^{2d}가 페닐 또는 하기에 도시된 바와 같되:

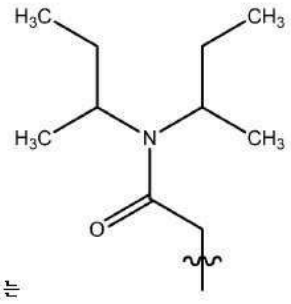
[0710] 

[0711] 여기서 페닐은 메톡시, 할로겐, 메틸 및 하이드록실로부터 각각 선택된 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환되며;

[0712] R^{8d}가 수소, 메틸 또는 $CH_2CH_2CO_2CH_3$이고;

[0713] R^4가 페닐이거나 또는 하기 중 하나로부터 선택되되:

[0714] 

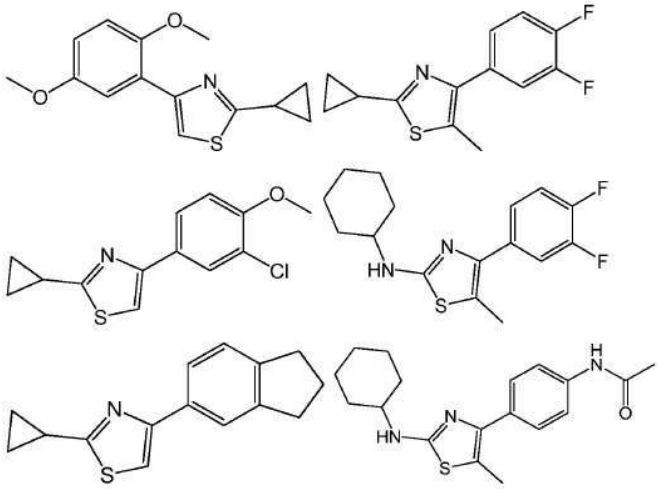
[0715] 
또는 ,

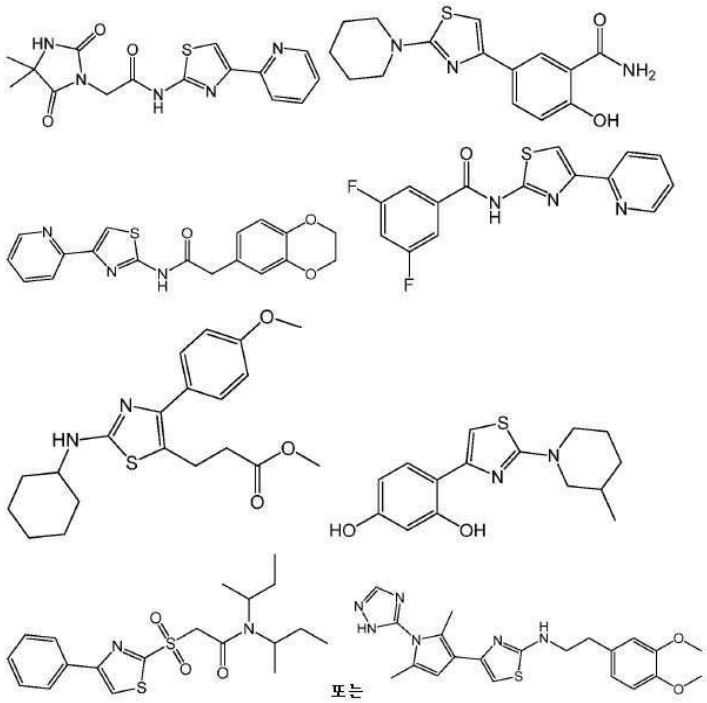
[0716] 여기서 페닐은 2개의 할로겐으로 선택적으로 치환되며;

[0717] R^5가 수소이고;

[0718] R^6 및 R^7이 수소, 사이클로헥실로부터 독립적으로 선택되고, R^6과 R^7이 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 6원의 환식 구조를 형성하는, 화합물이다.

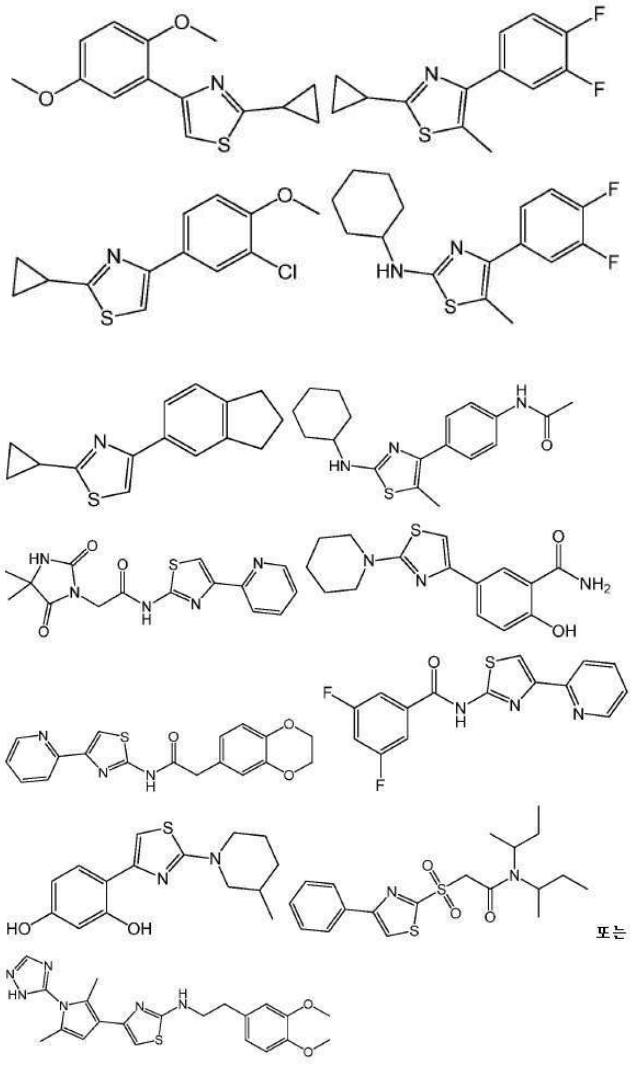
[0719] 일 실시형태에서, 화학식 IIId의 화합물은 하기이다:

[0720] 

[0721] 

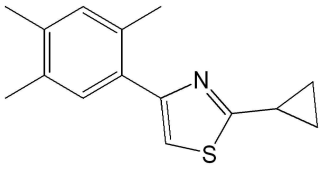
.

[0722] 일 실시형태에서, 화학식 IIId의 화합물은 하기이다:

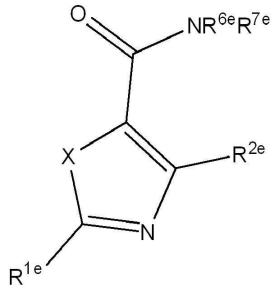
[0723] 

[0724] .

[0725] 또 다른 실시형태에서, 화학식 IIId의 화합물은 하기이다:

[0726] 

[0727] 또 다른 실시형태에서, 화학식 III의 화합물은 하기 화학식 IIIe의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[0728] 

[0729] 화학식 IIIe

[0730] 식 중, R^{1e}는 아릴 또는 헤테로아릴이며;

[0731] R^{2e}는 H 또는 알킬이고;

[0732] R^{6e} 및 R^{7e}는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

[0733] X는 O 또는 S이다.

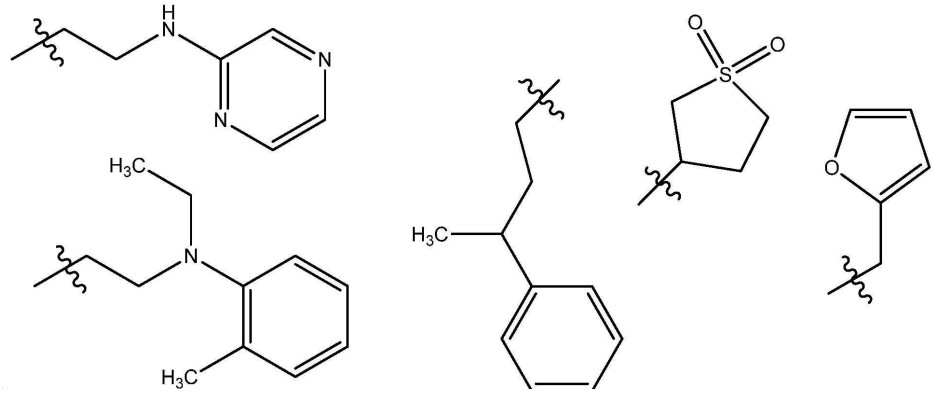
[0734] 화학식 IIIe의 또 다른 실시형태에서, 화학식 IIIe의 화합물은

[0735] R^{1e}이 피리딘일, 페닐이되;

[0736] 여기서 페닐은 할로겐 및 에틸로부터 선택된 하나의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0737] R^{2e}가 메틸 또는 수소이며;

[0738] R^{6e} 및 R^{7e}가 수소 또는 하기 중 하나로부터 독립적으로 선택되고;

[0739] 

[0740] R^{6e}과 R^{7e}는 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 피페리딘을 형성하고, 이러한 피페리딘일 고리

는 페닐로 치환되고;

[0741] X는 O 또는 S인, 화합물이다.

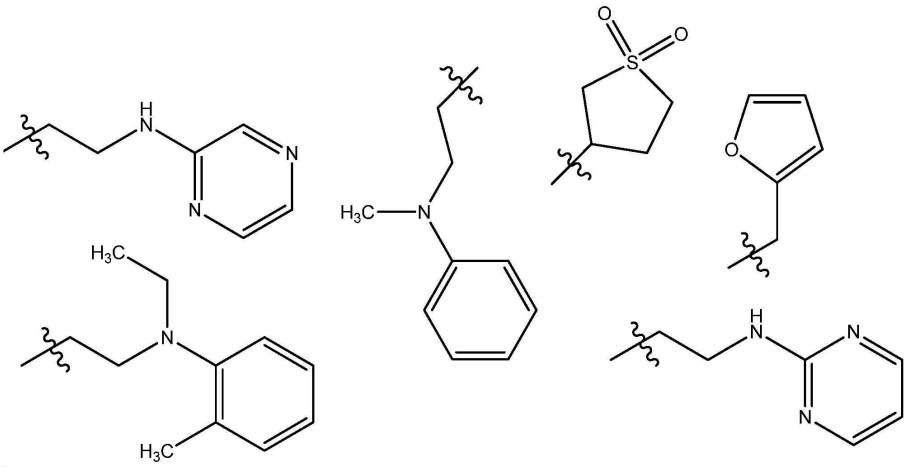
[0742] 화학식 IIIe의 또 다른 실시형태에서, 화학식 IIIe의 화합물은,

[0743] R^{1e}이 피리딘일, 페닐이되;

[0744] 여기서 페닐은 할로겐 및 에틸로부터 선택된 하나의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0745] R^{2e}가 메틸 또는 수소이며;

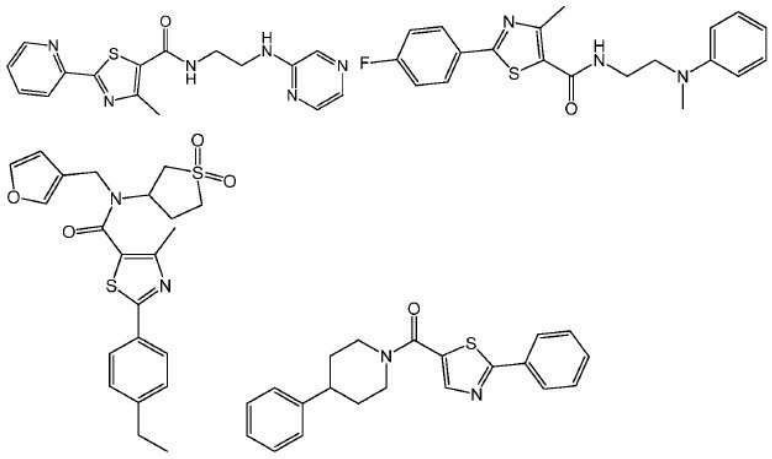
[0746] R^{6e} 및 R^{7e}가 수소 또는 하기 중 하나로부터 독립적으로 선택되고;

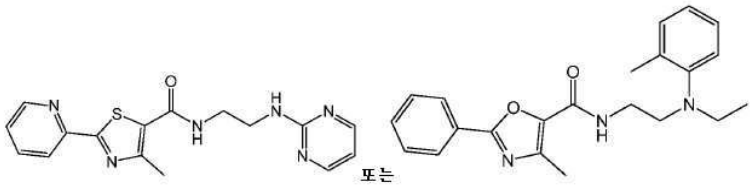
[0747] 

[0748] R^{6e}과 R^{7e}는 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 피페리딘을 형성하고, 이러한 피페리딘일 고리는 페닐로 치환되고;

[0749] X는 O 또는 S인, 화합물이다.

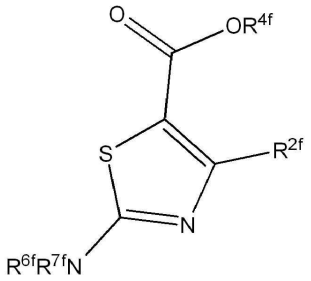
[0750] 일 실시형태에서, 화학식 IIIe의 화합물은 하기이다:

[0751] 

[0752] 

[0753] 또 다른 실시형태에서, 화학식 III의 화합물은 하기 화학식 IIIf의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한

유도체이다:

[0754] 

[0755] 화학식 IIIf

[0756] 식 중, R^{2f}는 H 또는 알킬이고;

[0757] R^{4f}는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[0758] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

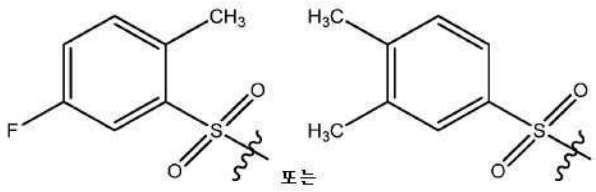
[0759] R^{6f} 및 R^{7f}는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성한다.

[0760] 화학식 IIIf의 또 다른 실시형태에서, 화학식 IIIf의 화합물은

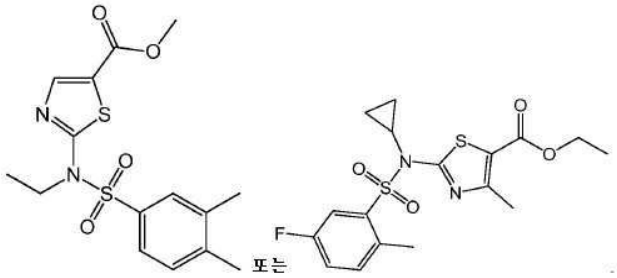
[0761] R^{2f}가 H 또는 메틸이며;

[0762] R^{4f}가 메틸 또는 에틸이고;

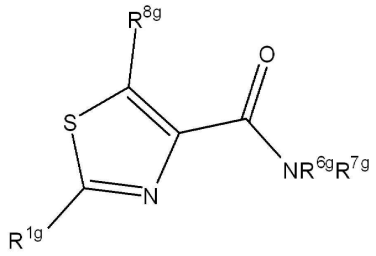
[0763] R^{6f} 및 R^{7f}가 사이클로프로필, 에틸 또는 하기 중 하나로부터 독립적으로 선택되는, 화합물이다:

[0764] 

[0765] 일 실시형태에서, 화학식 IIIf의 화합물은 하기이다:

[0766] 

[0767] 또 다른 실시형태에서, 화학식 III의 화합물은 하기 화학식 IIIg의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[0768] 

[0769] 화학식 IIIg

[0770] 식 중, R^{1g}는 아릴 또는 헤테로아릴이며;

[0771] R^{6g} 및 R^{7g}는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

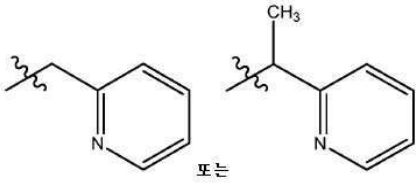
[0772] R^{8g}는 H 또는 알킬이다.

[0773] 화학식 IIIg의 또 다른 실시형태에서, 화학식 IIIg의 화합물은,

[0774] R^{1g}가 페닐 또는 피리미딘일이되;

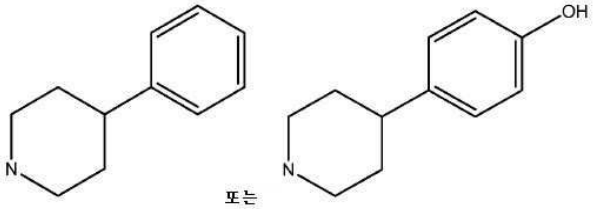
[0775] 여기서 페닐은 메톡시, 할로겐 또는 프로필로부터 각각 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환되며;

[0776] R^{6g} 및 R^{7g}이 수소 또는 하기 중 하나로부터 독립적으로 선택되고:

[0777] 

,

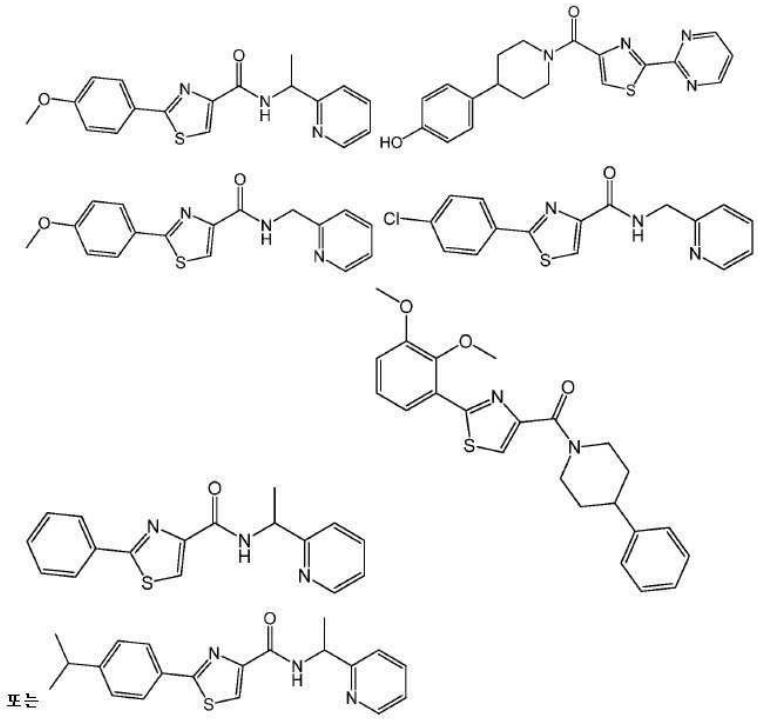
[0778] R^6과 R^7이 합쳐져서 하기에 도시된 바와 같은, 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고:

[0779] 

; 그리고

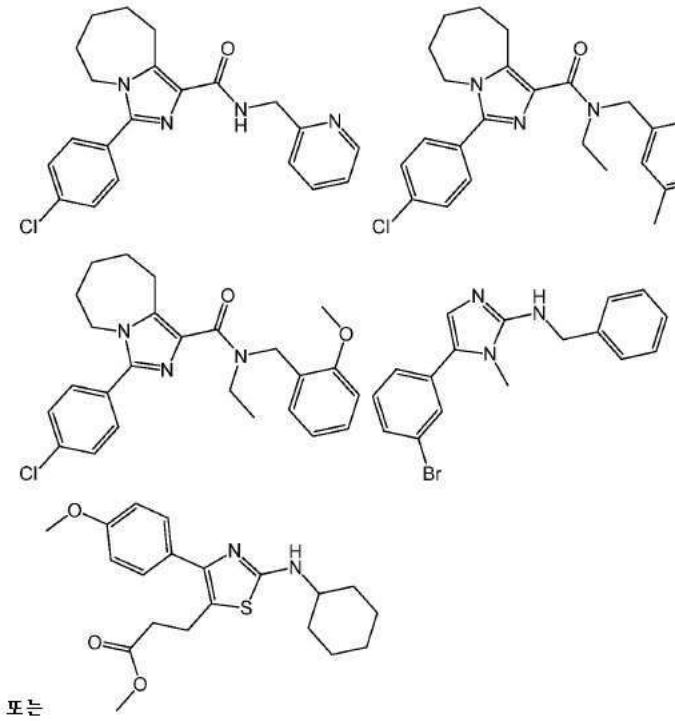
[0780] R^{8g}가 H인, 화합물이다.

[0781] 일 실시형태에서, 화학식 IIIg의 화합물은 하기이다:

[0782] 

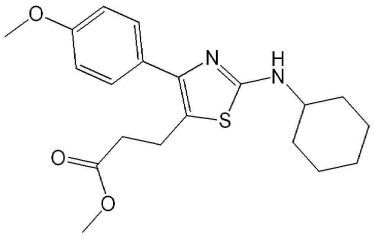
.

[0783] 일 실시형태에서, 화학식 III의 화합물이 선택되되, 단 화합물은 하기가 아니다:

[0784] 

.

[0785] 일 실시형태에서, 화학식 IIId의 화합물이 선택되되, 단 화합물은 하기가 아니다:

[0786] 
.

[0787] 일 실시형태에서, 화학식 III의 화합물이 선택되되, 단 X가 S이면, R^1은 선택적으로 치환된 모르폴리노, 티오모르폴리노, 피페린일, 인돌릴, 피리딜, 티엔일, 아미노페닐, 페닐, 메톡시페닐, 클로로메틸, 아마이도, 이미다조티아졸릴(imadazothiazolyl), 피페리진일, 피롤리디노, 티아졸릴, 이미다졸릴 또는 피라졸릴이 아니다.

[0788] 일 실시형태에서, 화학식 IIId의 화합물이 선택되되, 단 R^{1d}는 선택적으로 치환된 모르폴리노, 티오모르폴리노, 피페린일, 인돌릴, 아미노페닐, 클로로메틸, 아마이도, 이미다조티아졸릴, 피페리진일, 피롤리디노, 이미다졸릴 또는 피라졸릴이 아니다.

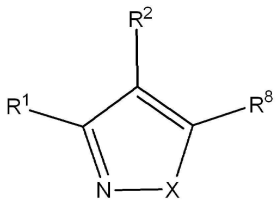
[0789] 일 실시형태에서, 화학식 III의 화합물이 선택되되, 단 X가 S이면, R^2는 나프틸 또는 테트라하이드로나프틸이 아니다.

[0790] 일 실시형태에서, 화학식 III의 화합물이 선택되되, 단 X가 O이고, R^1이 페닐 또는 티엔일이면, R^8은 모르폴리노가 아니다.

[0791] 일 실시형태에서, 화학식 III의 화합물이 선택되되, 단 X가 NH이고, R^1이 헤테로아릴이면, R^8은 모르폴리노가 아니다.

[0792] 일 실시형태에서, 화학식 IIId의 화합물이 선택되되, 단 R^{2d}는 나프틸 또는 테트라하이드로나프틸이 아니다.

[0793] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 조성물 및 방법에 사용하기 위한 화합물은 하기 화학식 IV 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[0794] 

[0795] 화학식 IV

[0796] 식 중, $R^{1,}$ R^2 및 R^8은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0797] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[0798] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[0799] R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

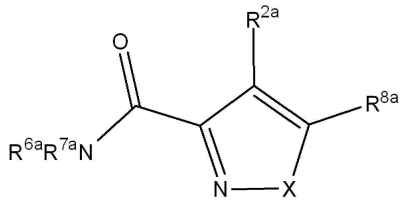
[0800] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

[0801] p는 0 내지 2이며; 그리고

[0802] X는 O 또는 NR^5이다.

[0803] 또 다른 실시형태에서, 화학식 IV의 화합물은 하기 화학식 IVa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한

유도체이다:

[0804] 

[0805] 화학식 IVa

[0806] 식 중, R^{2a}는 H 또는 알킬이고;

[0807] R^{8a}는 아릴 또는 헤테로아릴이며;

[0808] R^{5}는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

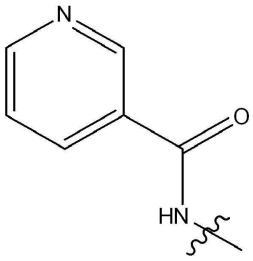
[0809] R^{6a} 및 R^{7a}는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^{6}과 R^{7}은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

[0810] X는 O 또는 NR^{5}이다.

[0811] 또 다른 실시형태에서, 화학식 IVa의 화합물은,

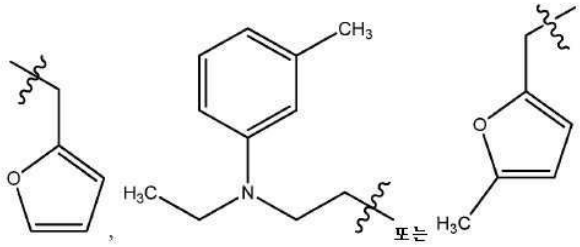
[0812] R^{2a}가 H이고;

[0813] R^{8a}가 페닐, 피리딘일 또는 하기에 나타낸 바와 같되,

[0814] 

[0815] 여기서 페닐은 할로겐으로 선택적으로 치환되며;

[0816] R^{6a} 및 R^{7a}는 H, 피리딘일, 사이클로프로필, 사이클로펜틸 또는 하기 중 하나로부터 독립적으로 선택되고:

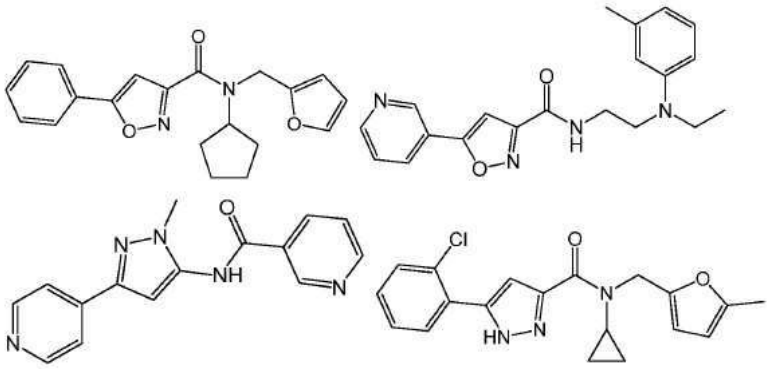
[0817] 

; 그리고

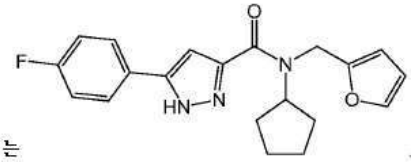
[0818] X가 O 또는 NH 또는 NCH_3인, 화합물이다.

[0819] 일 실시형태에서, 화학식 IVa의 화합물은 하기이다:

[0820]

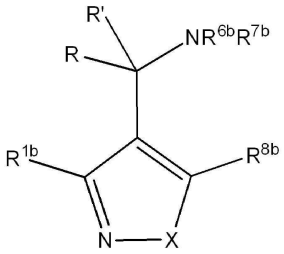


[0821] 또는



[0822] 또 다른 실시형태에서, 화학식 IV의 화합물은 하기 화학식 IVb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[0823]



[0824] 화학식 IVb

[0825] 식 중, R^{1b}는 H 또는 알킬이고;

[0826] R^{8b}는 H 또는 알킬이며;

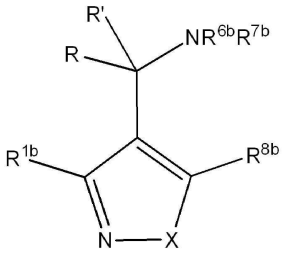
[0827] R^{5}는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[0828] R^{6b} 및 R^{7b}는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^{6b}와 R^{7b}는 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

[0829] R 및 R'는 수소 및 알킬로부터 독립적으로 선택되며, R과 R'는 합쳐져서 이들이 부착되는 탄소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

[0830] X는 O 또는 NR^{5}이다.

[0831] 또 다른 실시형태에서, 화학식 IVb는 하기 화학식 IVb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[0832] 

[0833] 화학식 IVb

[0834] 식 중, R^{1b}는 H 또는 알킬이고;

[0835] R^{8b}는 H 또는 알킬이며;

[0836] R^{5}는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[0837] R^{6b} 및 R^{7b}는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^{6b}와 R^{7b}는 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

[0838] R 및 R'는 수소 및 알킬로부터 독립적으로 선택되며, R과 R'는 합쳐져서 이들이 부착되는 탄소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

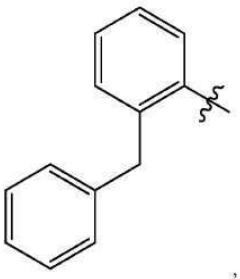
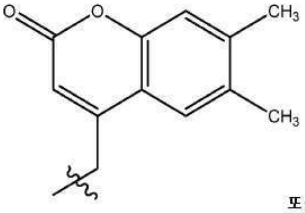
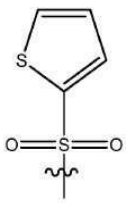
[0839] X는 O 또는 NR^{5}이다.

[0840] 화학식 IVb의 또 다른 실시형태에서, 화학식 IVb의 화합물은,

[0841] R^{1b}가 메틸이고;

[0842] R^{8b}가 메틸이며;

[0843] R^{6b} 및 R^{7b}가 수소, 메틸 또는 하기 중 하나로부터 독립적으로 선택되고:

[0844]  ,  또는  ,

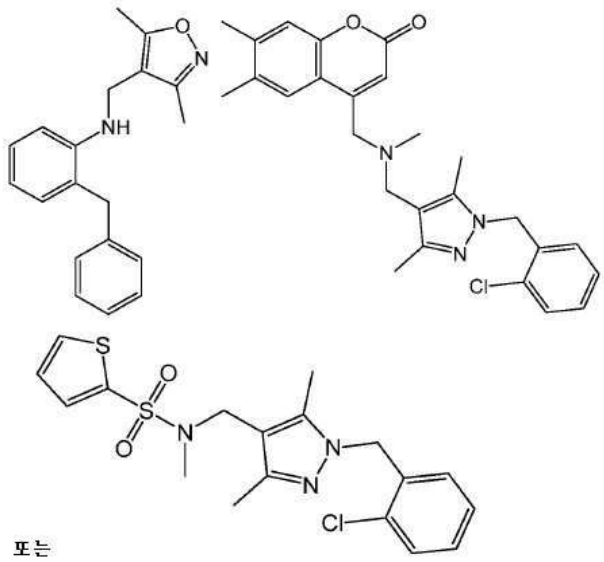
[0845] R 및 R'가 수소이며,

[0846] X가 O 또는 NR^{5}이고; 그리고

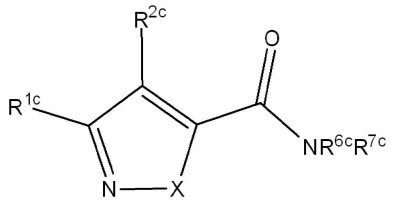
[0847] R^{5}가 벤질이되,

[0848] 여기서 벤질은 할로겐으로 치환된, 화합물이다.

[0849] 일 실시형태에서, 화학식 IVb의 화합물은 하기이다:

[0850] 

[0851] 또 다른 실시형태에서, 화학식 IV의 화합물은 하기 화학식 IVc의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[0852] 

[0853] 화학식 IVc

[0854] 식 중, R^{1c}는 아릴 또는 헤테로아릴이며;

[0855] R^{2c}는 H, 할로 또는 알킬이고;

[0856] R^{5}는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[0857] R^{6c} 및 R^{7c}는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는R^{6c}와 R^{7c}는 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

[0858] X는 O 또는 NR^{5}이다.

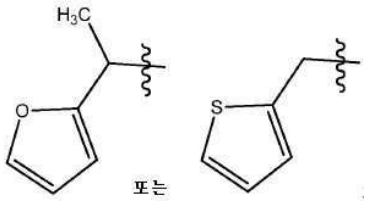
[0859] 화학식 IVc의 또 다른 실시형태에서, 화학식 IVc의 화합물은,

[0860] R^{1c}가 페닐이되,

[0861] 여기서 페닐은 메틸로 선택적으로 치환되고;

[0862] R^{2c}가 H 또는 할로겐이며;

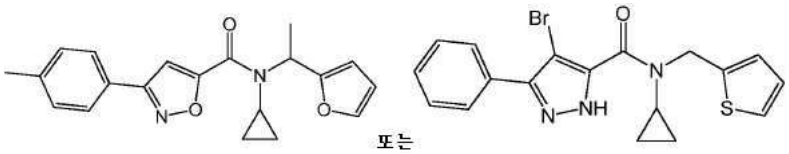
[0863] R^{6c} 및 R^{7c}이 사이클로프로필 또는 하기 중 하나로부터 독립적으로 선택되고:

[0864] 

; 그리고

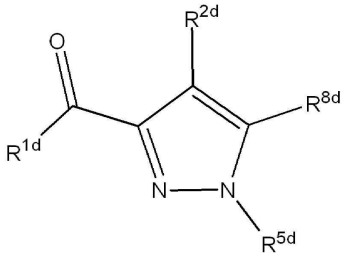
[0865] X는 O 또는 NH인, 화합물이다.

[0866] 일 실시형태에서, 화학식 IVc의 화합물은 하기이다:

[0867] 

.

[0868] 또 다른 실시형태에서, 화학식 IV의 화합물은 하기 화학식 IVd의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[0869] 

[0870] 화학식 IVd

[0871] 식 중, R^{1d}는 OR^{3a} 또는 $NR^{6d}R^{7d}$이고;

[0872] R^{2d}는 H, 알킬 또는 할로이며;

[0873] R^{3d}는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 사이클로알킬이고;

[0874] R^{5d}는 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이며;

[0875] R^{6d} 및 R^{7d}은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^{6d}와 R^{7d}은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

[0876] R^{8d}는 H 또는 알킬이다.

[0877] 화학식 IVd의 또 다른 실시형태에서, 화학식 IVd의 화합물은

[0878] R^{1d}가 OR^{3d} 또는 $NR^{6d}R^{7d}$이고;

[0879] R^{2d}가 H, 알킬 또는 할로이며;

[0880] R^{3d}가 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 사이클로알킬이고;

[0881] R^{5d}가 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이며;

[0882] R^{6d} 및 R^{7d}가 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬

설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^{6d}와 R^{7d}은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

[0883] R^{8d}가 H 또는 알킬인, 화합물이다.

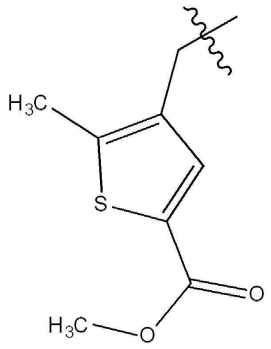
[0884] 화학식 IVd의 또 다른 실시형태에서, 화학식 IVd의 화합물은,

[0885] R^{1d}가 OR^{3d} 또는 $NR^{6d}R^{7d}$이고;

[0886] R^{2d}가 H 또는 Br이며;

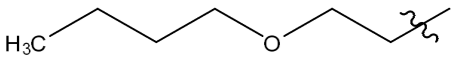
[0887] R^{3d}가 메틸이고;

[0888] R^{5d}가 페닐 또는 하기에 도시된 바와 같되,

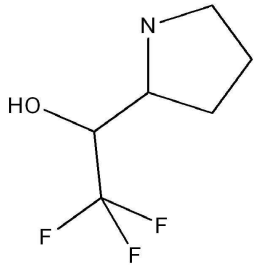
[0889] 

[0890] 여기서 페닐은 할로겐, 메틸 또는 메톡시로부터 각각 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0891] R^{6d} 및 R^{7d}가 수소, 피리딘일메틸, 브로모페닐 또는 하기에 도시된 것과 같은 것으로부터 독립적으로 선택되거나:

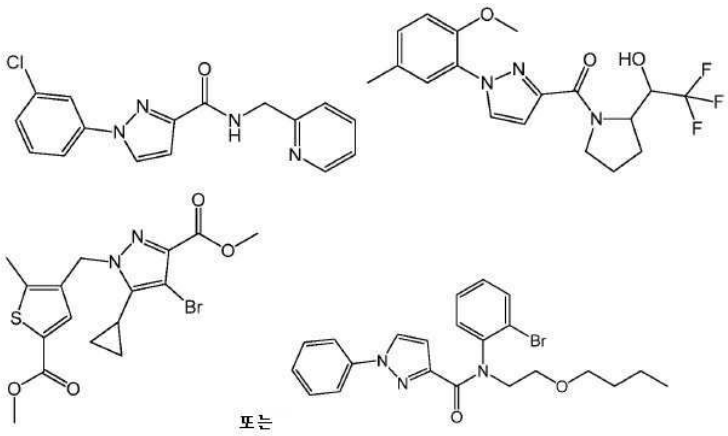
[0892]  ,

[0893] 또는 R^{6d}와 R^{7d}가 합쳐져서 하기에 도시된 바와 같은, 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고:

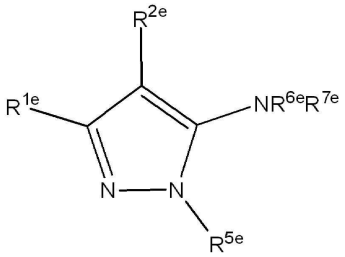
[0894]  ; 그리고

[0895] R^{8d}가 H 또는 사이클로프로필인, 화합물이다.

[0896] 일 실시형태에서, 화학식 IVd의 화합물은 하기이다:

[0897] 

[0898] 또 다른 실시형태에서, 화학식 IV의 화합물은 하기 화학식 IVe의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[0899] 

[0900] 화학식 IVe

[0901] 식 중, R^{1e}는 아릴 또는 헤테로아릴이며;

[0902] R^{2e}는 H 또는 알킬이고;

[0903] R^{5e}는 H 또는 알킬이고; 그리고

[0904] R^{6e} 및 R^{7e}는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^{6e}와 R^{7e}는 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성한다.

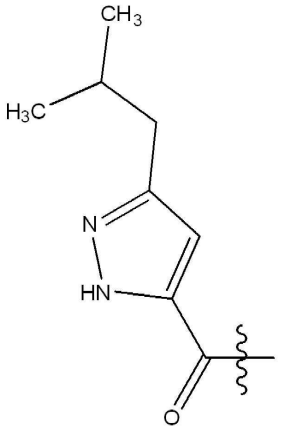
[0905] 화학식 IV의 또 다른 실시형태에서, 화학식 IVe의 화합물은,

[0906] R^{1e}가 피리딘일이고;

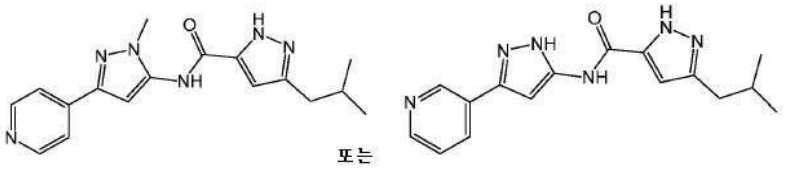
[0907] R^{2e}가 H이며;

[0908] R^{5e}는 H 또는 메틸이고; 그리고

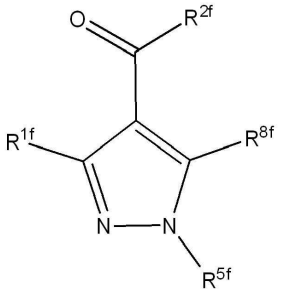
[0909] R^{6e} 및 R^{7e}는 수소 또는 하기에 도시된 바와 같은 치환체로부터 독립적으로 선택되는, 화합물이다:

[0910] 

[0911] 일 실시형태에서, 화학식 IVe의 화합물 하기이다:

[0912] 

[0913] 또 다른 실시형태에서, 화학식 IV의 화합물은 하기 화학식 IVf의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[0914] 

[0915] 화학식 IVf

[0916] 식 중, R^{1f}는 H 또는 알킬이고;

[0917] R^{2f}는 아릴, 헤테로아릴 또는 $NR^{6f}R^{7f}$이며;

[0918] R^{5f}는 아릴 또는 헤테로아릴이며;

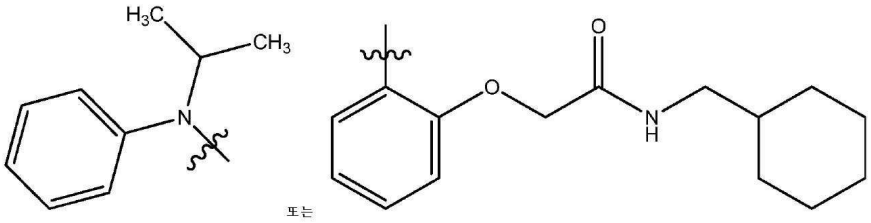
[0919] R^{8f}는 H 또는 알킬이고;

[0920] R^{6f} 및 R^{7f}는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^{6f}와 R^{7f}는 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성한다.

[0921] 화학식 IVf의 또 다른 실시형태에서, 화학식 IVf의 화합물은,

[0922] R^{1f}가 H이고;

[0923] R^{2f}가 하기 중 하나로부터 선택되고;

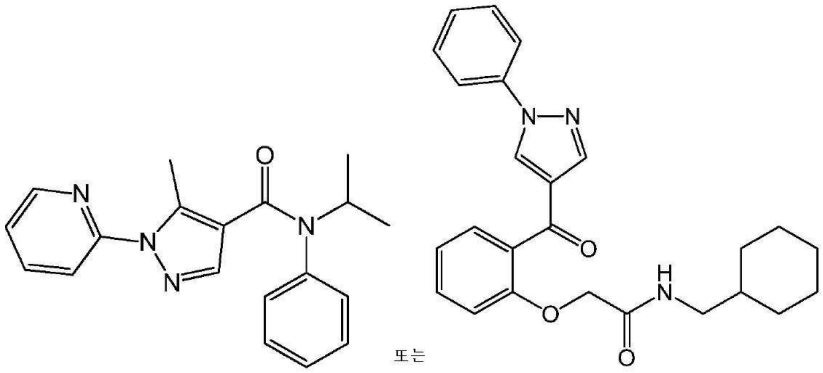
[0924] 

;

[0925] R^{5f}가 페닐 또는 피리미딘일이며;

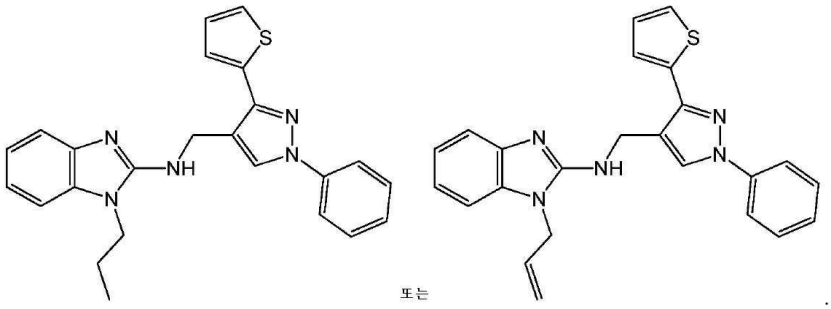
[0926] R^{8f}가 H 또는 메틸인, 화합물이다.

[0927] 일 실시형태에서, 화학식 IVf의 화합물은 하기이다:

[0928] 

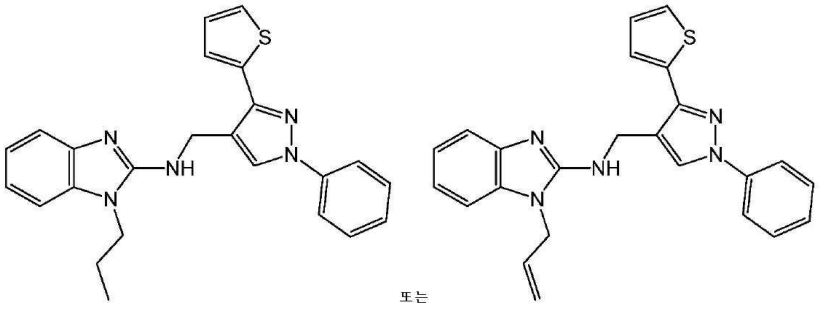
.

[0929] 일 실시형태에서, 화학식 IV의 화합물이 선택되되, 단 화합물은 하기가 아니다:

[0930] 

.

[0931] 일 실시형태에서, 화학식 IVa의 화합물이 선택되되, 단 화합물은 하기가 아니다:

[0932] 

.

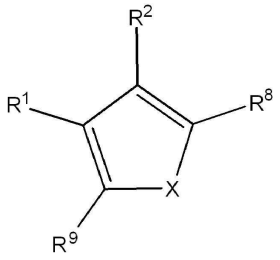
[0933] 일 실시형태에서, 화학식 IV의 화합물이 선택되되, X가 O이면, R^8은 선택적으로 치환된 모르폴리노가 아니다.

[0934] 일 실시형태에서, 화학식 IV의 화합물이 선택되되, 단 X가 N-아릴이면, R^2는 헤테로아릴이 아니다.

[0935] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 조성물 및 방법에 사용하기 위한 화합물은 하기 화학식 V 또는 이의 약

제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[0936]



[0937] 화학식 V

[0938] 식 중, $R^{1,}$ R^2, R^8 및 R^9는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 식 중, R^2 및 R^8은 합쳐져서 5원의 고리 내의 이들이 부착되는 탄소 원자를 포함하는 환식 고리를 형성하고;

[0939] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[0940] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[0941] R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

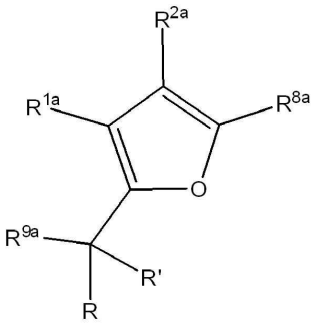
[0942] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

[0943] p는 0 내지 2이며; 그리고

[0944] X는 O, S 또는 NR^5이다.

[0945] 또 다른 실시형태에서, 화학식 V의 화합물은 하기 화학식 Va의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[0946]



[0947] 화학식 Va

[0948] 식 중, R^{1a}는 H 또는 알킬이고;

[0949] R^{2a}는 H 또는 알킬이며;

[0950] R^{8a}는 아릴, 헤테로아릴, $C(O)R^4$ 또는 $S(O)_pR^4$이고;

[0951] R^{9a}는 OR^3, $NR^5C(O)R^4$ 또는 NR^6R^7이며;

[0952] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[0953] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[0954] R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[0955] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

[0956] R 및 R'는 수소 및 알킬로부터 독립적으로 선택되며, R과 R'는 합쳐져서 이들이 부착되는 탄소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

[0957] p는 0 내지 2이다.

[0958] 화학식 V의 또 다른 실시형태에서, 화학식 Va의 화합물은,

[0959] R^{1a}가 H이고;

[0960] R^{2a}가 H이고;

[0961] R^{8a}이 페닐, $C(O)R^4$ 또는 $S(O)_pR^4$이되;

[0962] 여기서 페닐은 할로겐으로 치환되고;

[0963] R^{9a}이 OR^3, NR^6R^7이거나 하기 중 하나로부터 선택되고:

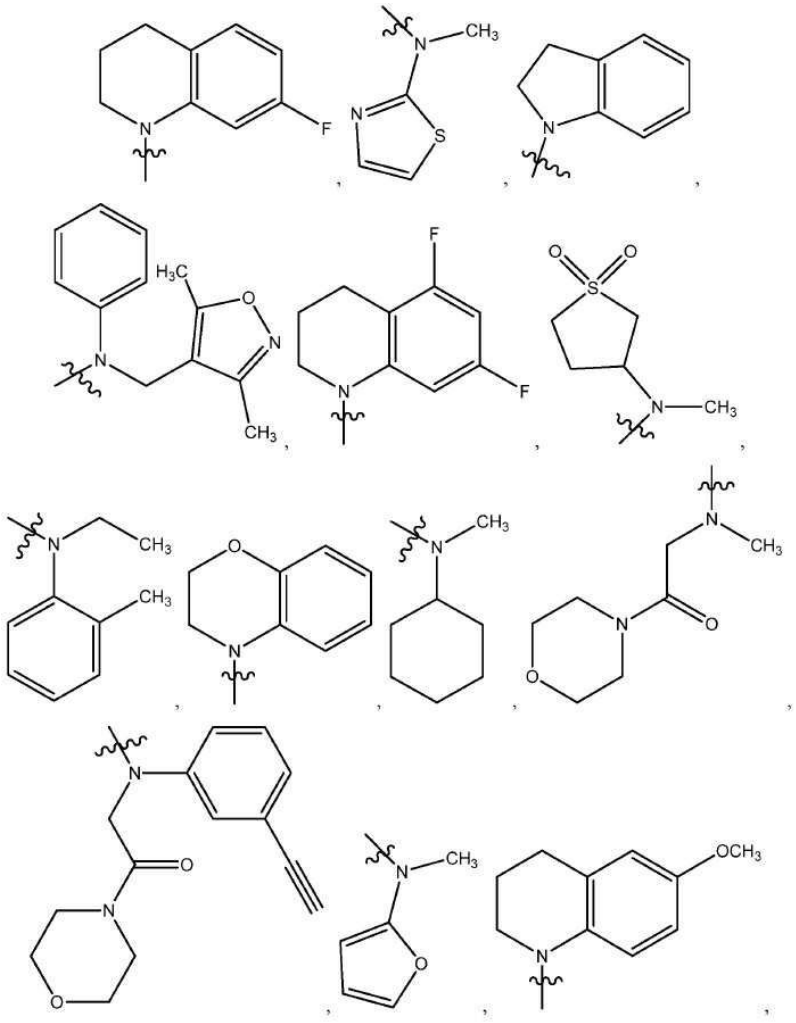
[0964]

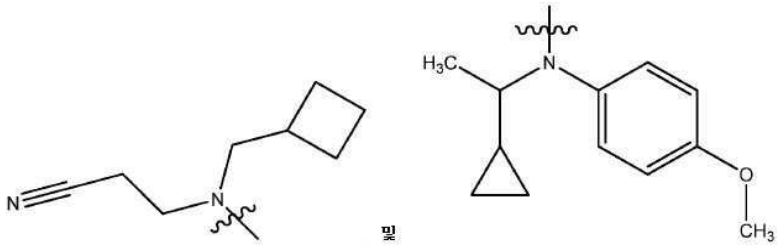
;

[0965] R^3이 페닐이되,

[0966] 여기서 페닐은 할로겐, 메톡시 및 메틸로부터 각각 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0967] R^4가 하기로부터 선택되고:

[0968] 

[0969] 

;

[0970] R^6 및 R^7이 에틸, 페닐 또는 바이페닐로부터 독립적으로 선택되며;

[0971] R 및 R'가 H이고; 그리고

[0972] p가 2인, 화합물이다.

[0973] 화학식 V의 또 다른 실시형태에서, 화학식 Va의 화합물은,

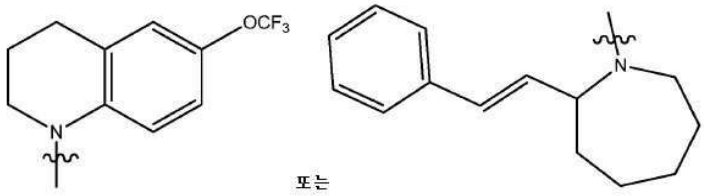
[0974] R^{1a}가 H이고;

[0975] R^{2a}가 H이고;

[0976] R^{8a}이 페닐, $C(O)R^4$ 또는 $S(O)_pR^4$이되;

[0977] 여기서 페닐은 할로겐으로 치환되고;

[0978] R^{9a}이 OR^3, NR^6R^7이거나 하기 중 하나로부터 선택되고:

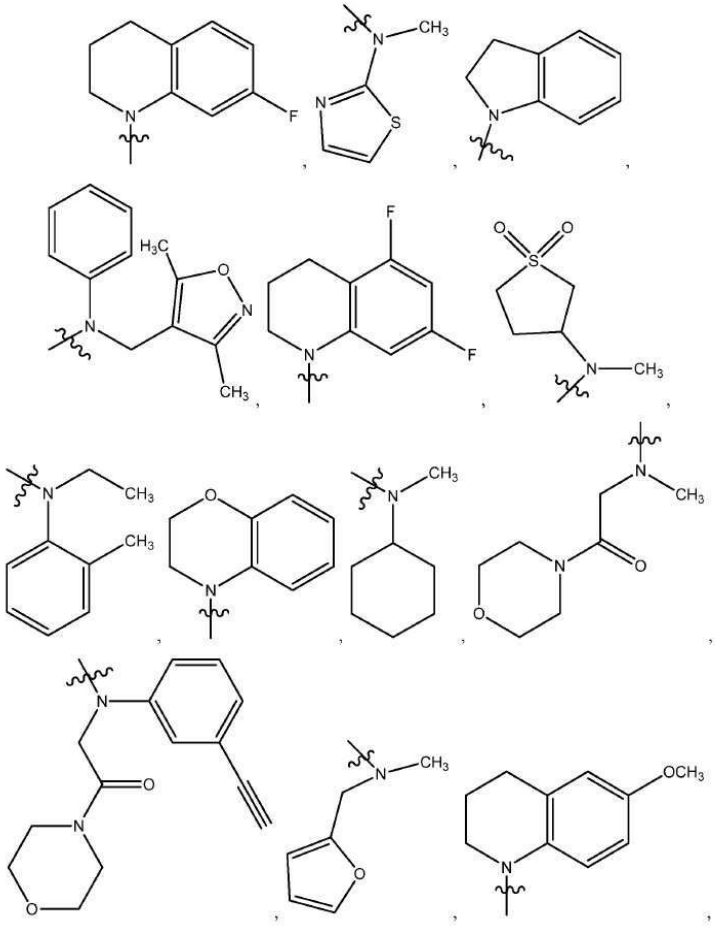
[0979] 

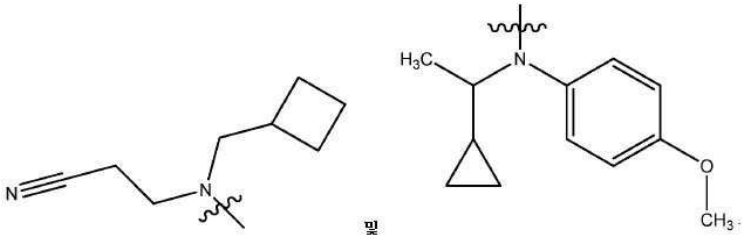
;

[0980] R^3이 페닐이되,

[0981] 여기서 페닐은 할로겐, 메톡시 및 메틸로부터 각각 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0982] R^4가 하기로부터 선택되고:

[0983] 

[0984] 

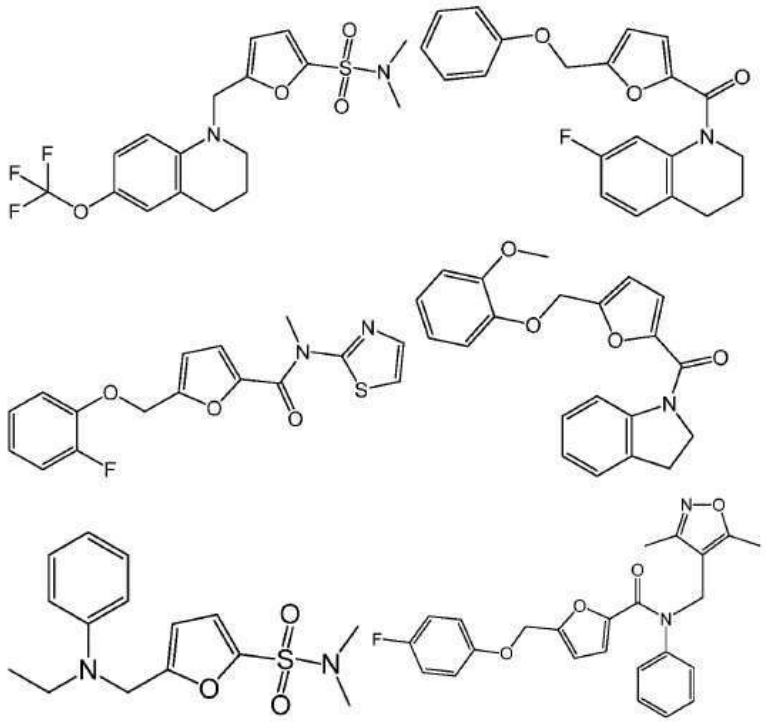
;

[0985] R^6 및 R^7이 에틸, 페닐 또는 바이페닐로부터 독립적으로 선택되며;

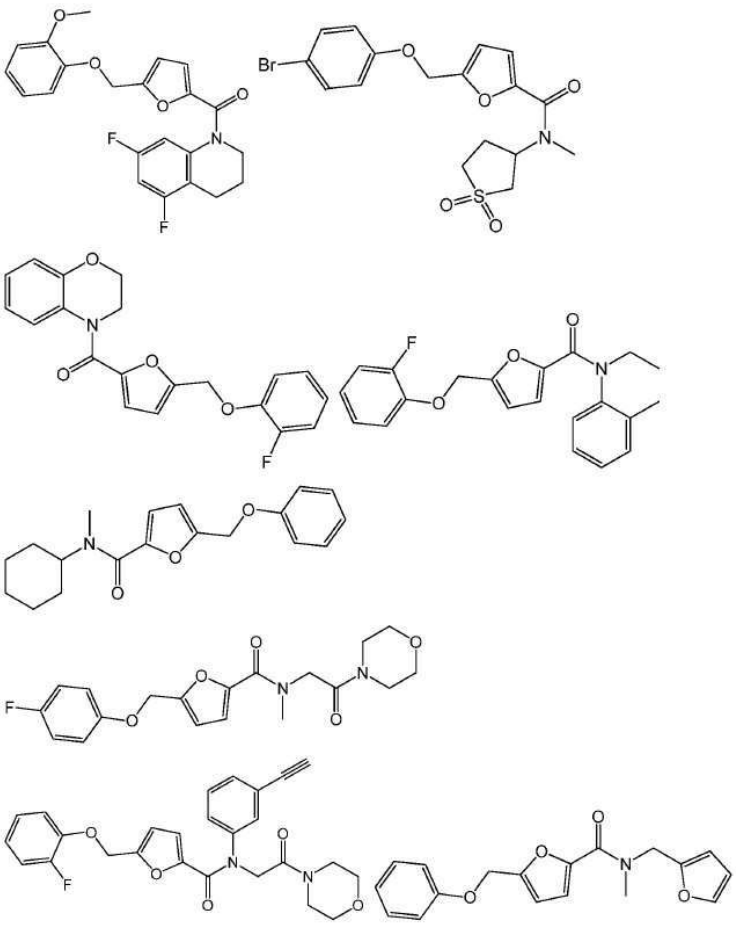
[0986] R 및 R'가 H이고; 그리고

[0987] p가 2인, 화합물이다.

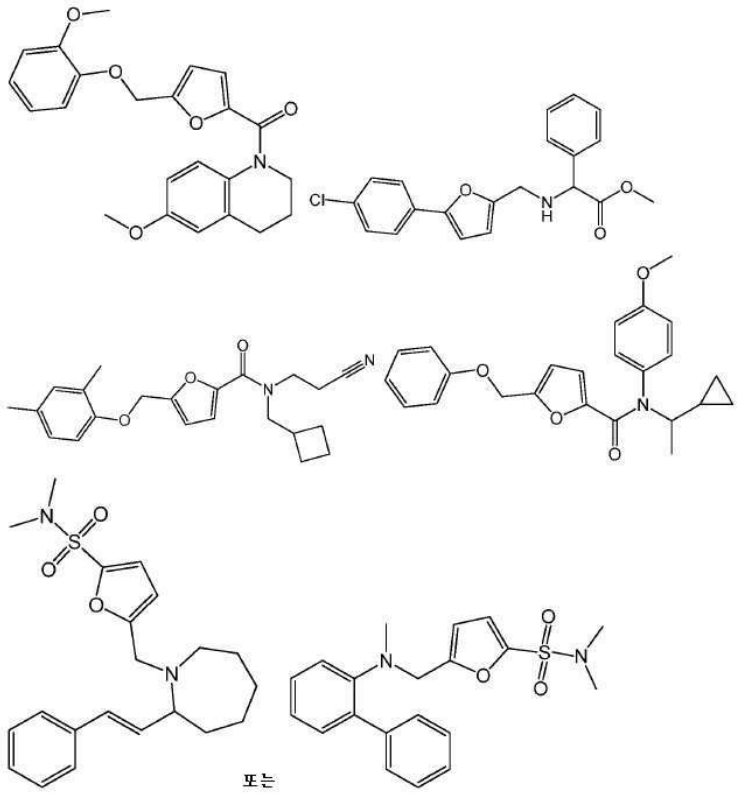
[0988] 일 실시형태에서, 화학식 Va의 화합물은 하기이다:



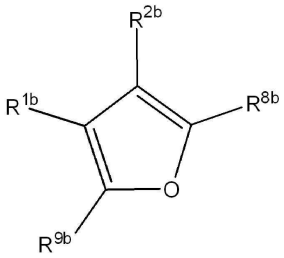
[0989]



[0990]

[0991] 

[0992] 또 다른 실시형태에서, 화학식 V의 화합물은 하기 화학식 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[0993] 

[0994] 화학식 Vb

[0995] 식 중, R^{1b}는 H 또는 알킬이고;

[0996] R^{2b}는 H 또는 알킬이며;

[0997] R^{8b}는$C(O)R^4$ 또는 $S(O)_pR^4$이고;

[0998] R^{9b}는 아릴, 헤테로아릴, 할로 또는 $C(O)R^4$이며;

[0999] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[1000] R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

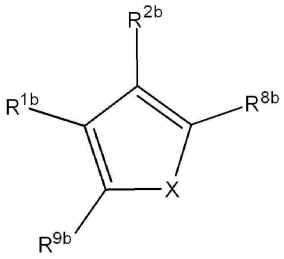
[1001] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설

폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

[1002] X가 O 또는 NR^5이고; 그리고

[1003] p는 0 내지 2이다.

[1004] 또 다른 실시형태에서, 화학식 Vb는 하기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[1005] 

[1006] 화학식 Vb

[1007] 식 중, R^{1b}는 H 또는 알킬이고;

[1008] R^{2b}는 H 또는 알킬이며;

[1009] R^{8b}는$C(O)R^4$ 또는 $S(O)_pR^4$이고;

[1010] R^{9b}는 아릴, 헤테로아릴, 할로 또는 $C(O)R^4$이며;

[1011] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[1012] R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[1013] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

[1014] X는 O, S 또는 NR^5이고; 그리고

[1015] p는 0 내지 2이다.

[1016] 화학식 Vb의 또 다른 실시형태에서, 화학식 Vb의 화합물은,

[1017] R^{1b}가 H, 할로겐 또는 $COCH_3$이고;

[1018] R^{2b}가 H, 할로겐 또는 $COCH_3$이며;

[1019] R^{8b}가 $C(O)R^4$이고;

[1020] R^{9b}가 H, 할로겐, 페닐 또는 $C(O)R^4$이되;

[1021] 여기서 페닐은 할로겐으로 선택적으로 치환되고;

[1022] R^4가 NR^6R^7이며;

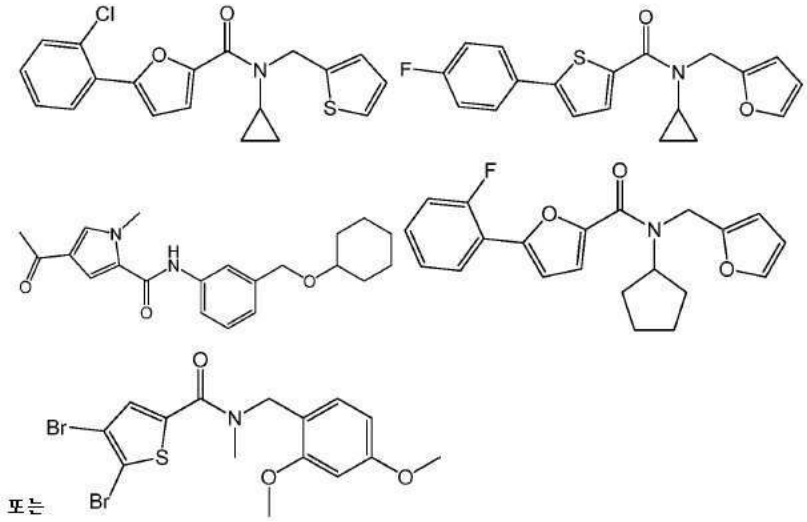
[1023] R^6 및 R^7이 H, 사이클로프로필, 티엔일메틸, 퓨란일메틸, 사이클로펜틸, 메틸 및 벤질로부터 독립적으로 선택되되;

[1024] 여기서 벤질은 2개의 메톡시 치환체로 치환되고;

[1025] X는 O, S 또는 NCH_3이며;

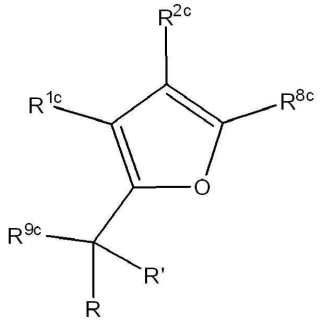
[1026] p는 2인, 화합물이다.

[1027] 일 실시형태에서, 화학식 Vb의 화합물은 하기이다:

[1028] 

.

[1029] 또 다른 실시형태에서, 화학식 V의 화합물은 하기 화학식 Vc의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[1030] 

[1031] 화학식 Vc

[1032] 식 중, R^{1c}는 H, 알킬 또는 $C(O)R^4$이고;

[1033] R^{2c}는 H, 알킬 또는 $C(O)R^4$이며;

[1034] R^{8c}는 H 또는 알킬이고;

[1035] R^{9c}는 OR^3, $NR^5C(O)R^4$ 또는 NR^6R^7이며;

[1036] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[1037] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아

르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[1038] R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[1039] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

[1040] R 및 R'는 수소 및 알킬로부터 독립적으로 선택되며, R과 R'는 합쳐져서 이들이 부착되는 탄소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성한다.

[1041] 화학식 Vc의 또 다른 실시형태에서, 화학식 Vc의 화합물은,

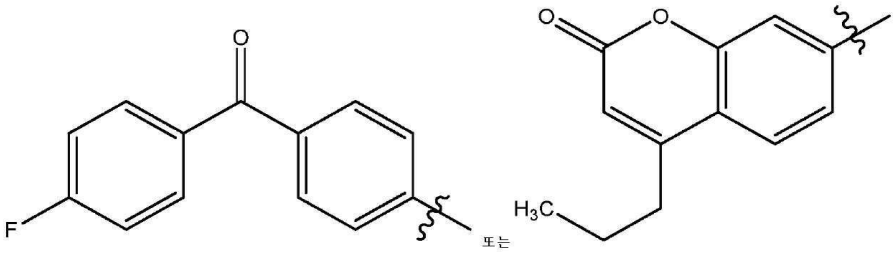
[1042] R^{1c}가 H 또는 $C(O)R^4$이며;

[1043] R^{2c}가 H 또는 $C(O)R^4$이고;

[1044] R^{8c}가 H 또는 메틸이며;

[1045] R^{9c}가 OR^3이고;

[1046] R^3이 하기 중 하나로부터 선택되고:

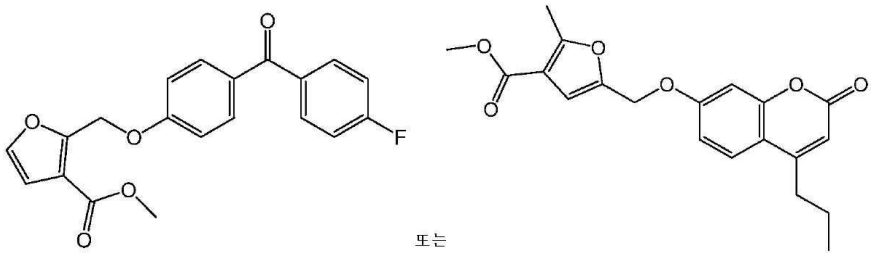
[1047] 

;

[1048] R^4가 메틸이고;

[1049] R 및 R'가 H인, 화합물이다.

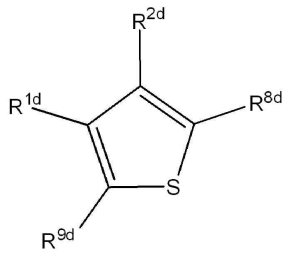
[1050] 일 실시형태에서, 화학식 Vc의 화합물은 하기이다:

[1051] 

.

[1052] 또 다른 실시형태에서, 화학식 V의 화합물은 하기 화학식 Vd의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[1053]



[1054] 화학식 Vd

[1055] 식 중, R^{1d}는 H, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[1056] R^{2d}는 $C(O)R^4$이며;

[1057] R^{8d}는 $NR^5C(O)R^4$ 또는 $N=C(R)NR^6R^7$이고;

[1058] R^{9d}는 H, 알킬, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이며; 식 중, R^{1d}와 R^{9d}는 합쳐져서 5원의 고리 내의 이들이 부착되는 탄소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

[1059] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[1060] R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[1061] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

[1062] R 및 R'는 수소 및 알킬로부터 독립적으로 선택되거나 또는, R과 R'는 합쳐져서 이들이 부착되는 탄소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성한다.

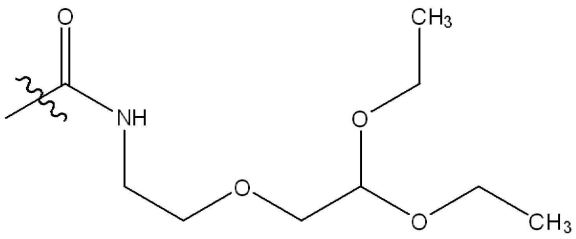
[1063] 화학식 Vd의 또 다른 실시형태에서, 화학식 Vd의 화합물은,

[1064] R^{1d}가 H, 메틸 또는 페닐이되,

[1065] 여기서 페닐은 메틸 또는 할로겐으로 선택적으로 치환되며;

[1066] R^{2d}는 $C(O)R^4$ 또는 하기에 도시된 바와 같고;

[1067]



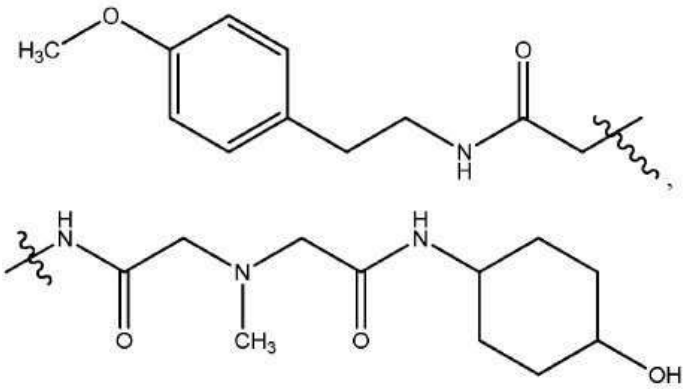
[1068] R^{8d}는 페닐 또는 $NR^5C(O)R^4$이되,

[1069] 여기서 페닐은 프로필로 치환되며;

[1070] R^{9d}는 H, 메틸, 벤조다이옥실페닐메틸이고, 식 중, R^{1d}와 R^{9d}는 합쳐져서 5원의 고리 내의 이들이 부착되는 탄소

원자를 포함하는 7원의 환식 구조를 형성하고;

[1071] R^4는 에틸, 메틸, *t*-부틸, 벤질 또는 하기에 도시된 바와 같되:

[1072] 

[1073] 여기서 벤질은 각각 메톡시로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[1074] R^5는 H이며;

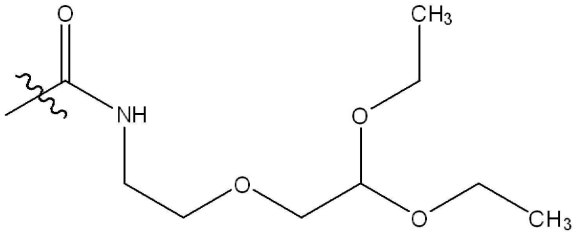
[1075] R 및 R'는 H인, 화합물이다.

[1076] 화학식 Vd의 또 다른 실시형태에서, 화학식 Vd의 화합물은,

[1077] R^{1d}가 H, 메틸 또는 페닐이되,

[1078] 여기서 페닐은 메틸 또는 할로겐으로 선택적으로 치환되며;

[1079] R^{2d}는 $C(O)R^4$ 또는 하기에 도시된 바와 같고;

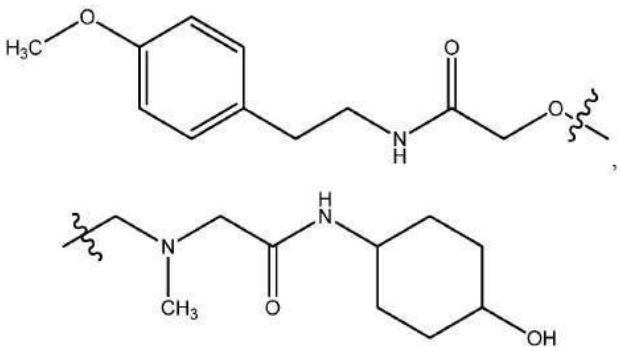
[1080] 

[1081] R^{8d}는 페닐 또는 $NR^5C(O)R^4$이되,

[1082] 여기서 페닐은 프로필로 치환되며;

[1083] R^{9d}는 H, 메틸, 벤조다이옥실페닐메틸이고, 식 중, R^{1d}와 R^{9d}는 합쳐져서 5원의 고리 내의 이들이 부착되는 탄소 원자를 포함하는 7원의 환식 구조를 형성하고;

[1084] R^4는 에틸, 메틸, *t*-부틸, 벤질 *p*-아이소프로필페닐 또는 하기에 도시된 바와 같되:

[1085] 

;

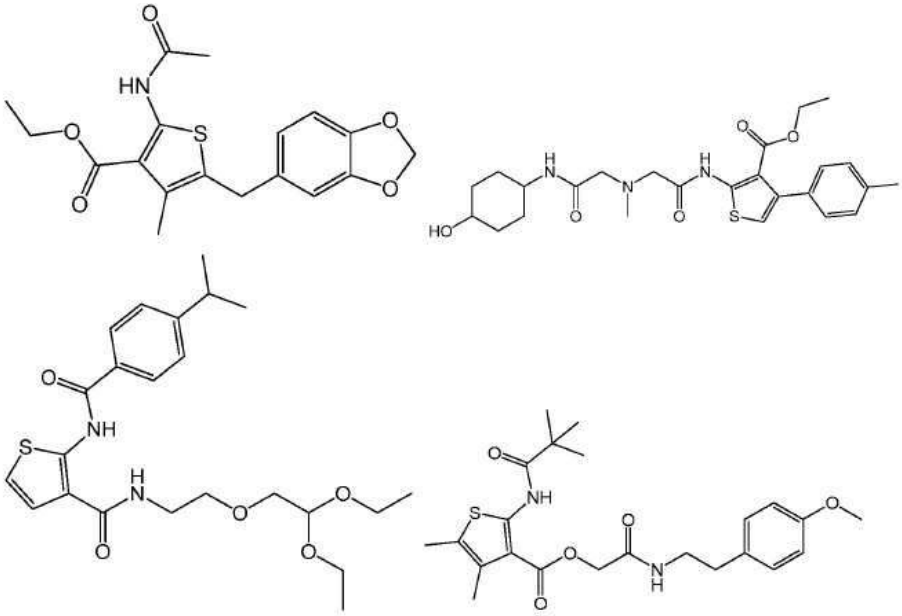
[1086] 여기서 벤질은 각각 메톡시로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[1087] R^5는 H이며;

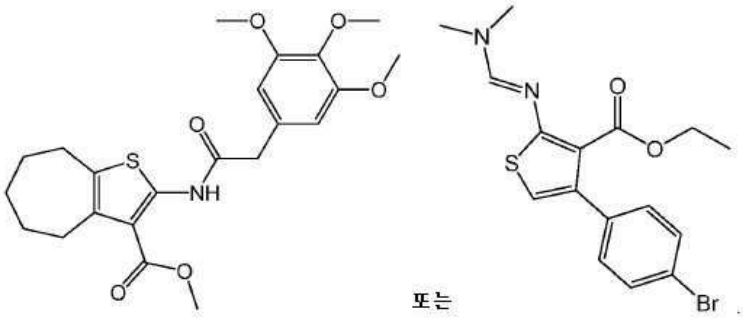
[1088] R 및 R'는 H인, 화합물이다.

[1089] 일 실시형태에서, 화학식 Vd의 화합물은 하기이다:

[1090]

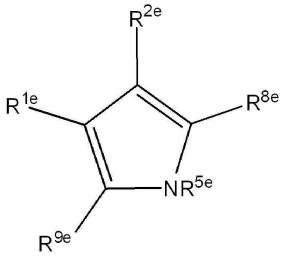


[1091]



[1092] 또 다른 실시형태에서, 화학식 V의 화합물은 하기 화학식 Ve의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[1093]



[1094] 화학식 Ve

[1095] 식 중, R^{1e}는 H 또는 알킬이며;

[1096] R^{2e}는 $C(O)R^4$이고;

[1097] R^{8e}는 H 또는 알킬이며;

[1098] R^{9e}는 H 또는 알킬이고;

[1099] R^{4}는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^{6}R^{7}$이고;

[1100] R^{5e}는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[1101] R^{6} 및 R^{7}은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^{6}과 R^{7}은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성한다.

[1102] 화학식 Ve의 또 다른 실시형태에서, 화학식 Ve의 화합물은,

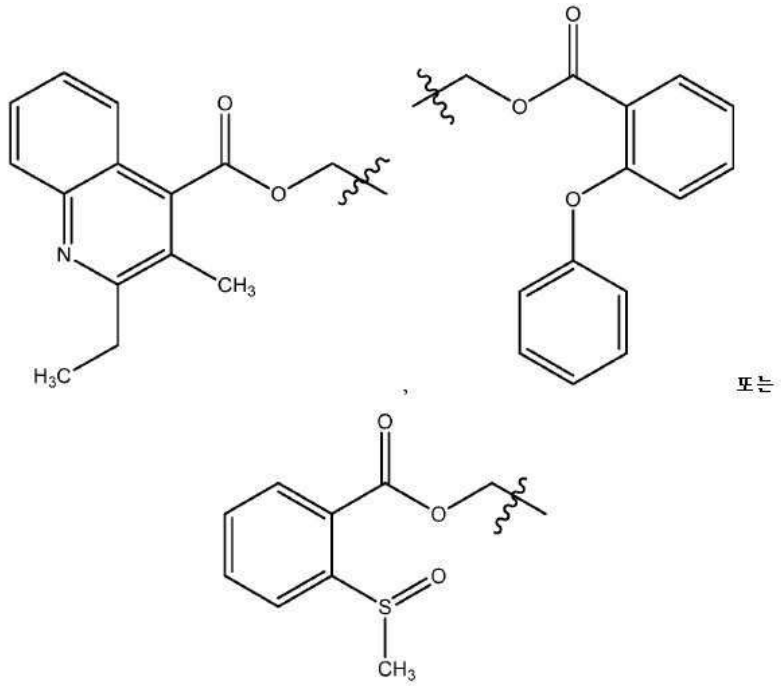
[1103] R^{1e}가 H이고;

[1104] R^{2e}가 $C(O)R^{4}$이고;

[1105] R^{8e}가 H 또는 알킬이며;

[1106] R^{9e}가 H 또는 알킬이고;

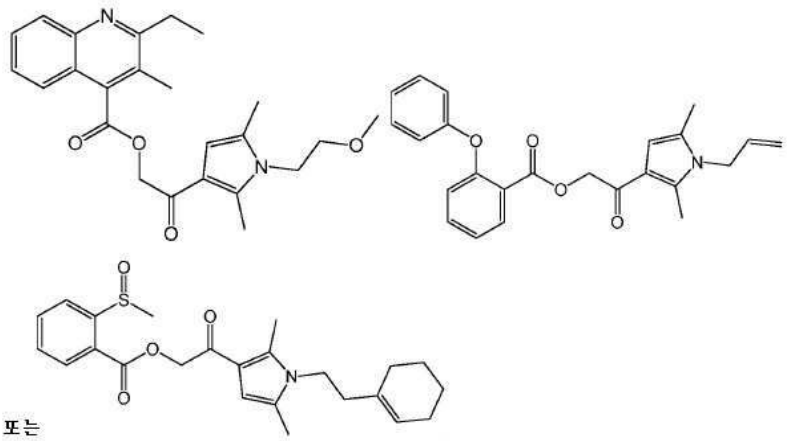
[1107] R^{4}가 하기로부터 선택되고:

[1108] 

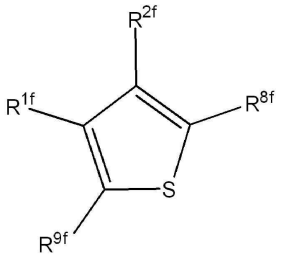
;

[1109] R^{5e}가 메톡시에틸, 프로펜일 또는 사이클로헥센일프로필인, 화합물이다.

[1110] 일 실시형태에서, 화학식 Ve의 화합물은 하기이다:

[1111] 
또는 .

[1112] 또 다른 실시형태에서, 화학식 V의 화합물은 하기 화학식 Vf의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[1113] 

[1114] 화학식 Vf

[1115] 식 중, R^{1f}는 H 또는 알킬이고;

[1116] R^{2f}는 $S(O)_pR^4$이며;

[1117] R^{8f}는 $C(O)R^4$이고;

[1118] R^{9f}는 아릴, H 또는 알킬이며;

[1119] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[1120] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

[1121] p는 0 내지 2이다.

[1122] 화학식 Vf의 또 다른 실시형태에서, 화학식 Vf의 화합물은,

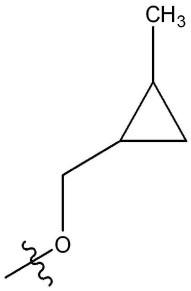
[1123] R^{1f}이 H이고;

[1124] R^{2f}는 $S(O)_pR^4$이며;

[1125] R^{8f}가 $C(O)R^4$이고;

[1126] R^{9f}가 아릴, H 또는 알킬이며;

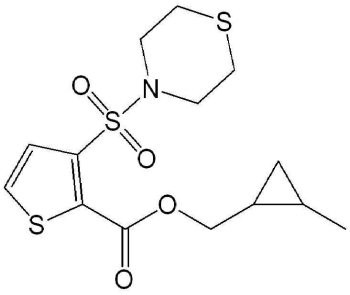
[1127] R^4가 티오모르폴린일 또는 하기에 도시된 바와 같고:

[1128] 

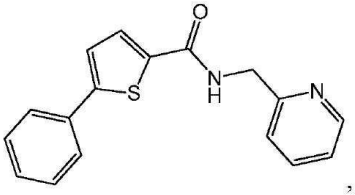
; 그리고

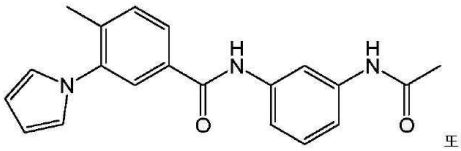
[1129] p가 2인, 화합물이다.

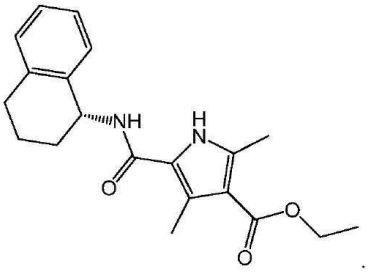
[1130] 일 실시형태에서, 화학식 Vf의 화합물은 하기이다:

[1131] 

[1132] 일 실시형태에서, 화학식 V의 화합물이 선택되되, 단 화합물은 하기가 아니다:

[1133] 

,


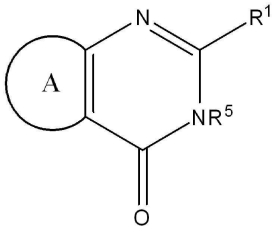
또는


.

[1134] 일 실시형태에서, 화학식 V의 화합물이 선택되되, X가 S이고, R^9가 아릴이면, R^8과 R^2는 모르폴리노가 아니다.

[1135] 일 실시형태에서, 화학식 V의 화합물이 선택되되, 단 X가 S이고 R^9가 아릴, 헤테로아릴, 옥사졸리디논일, 아릴카보닐이면, R^8은 모르폴리노, 아실 또는 에스터가 아니다.

[1136] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 조성물 및 방법에 사용하기 위한 화합물은 하기 화학식 VI 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[1137] 

[1138] 화학식 VI

[1139] 식 중, R^1은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1140] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[1141] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

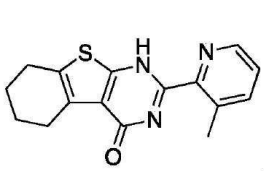
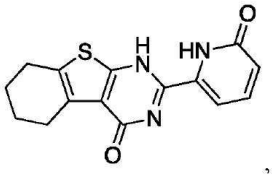
[1142] R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

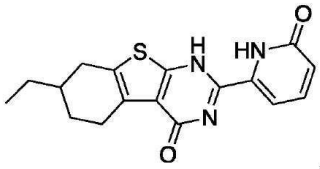
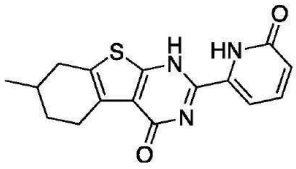
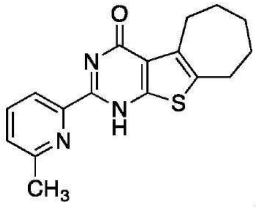
[1143] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

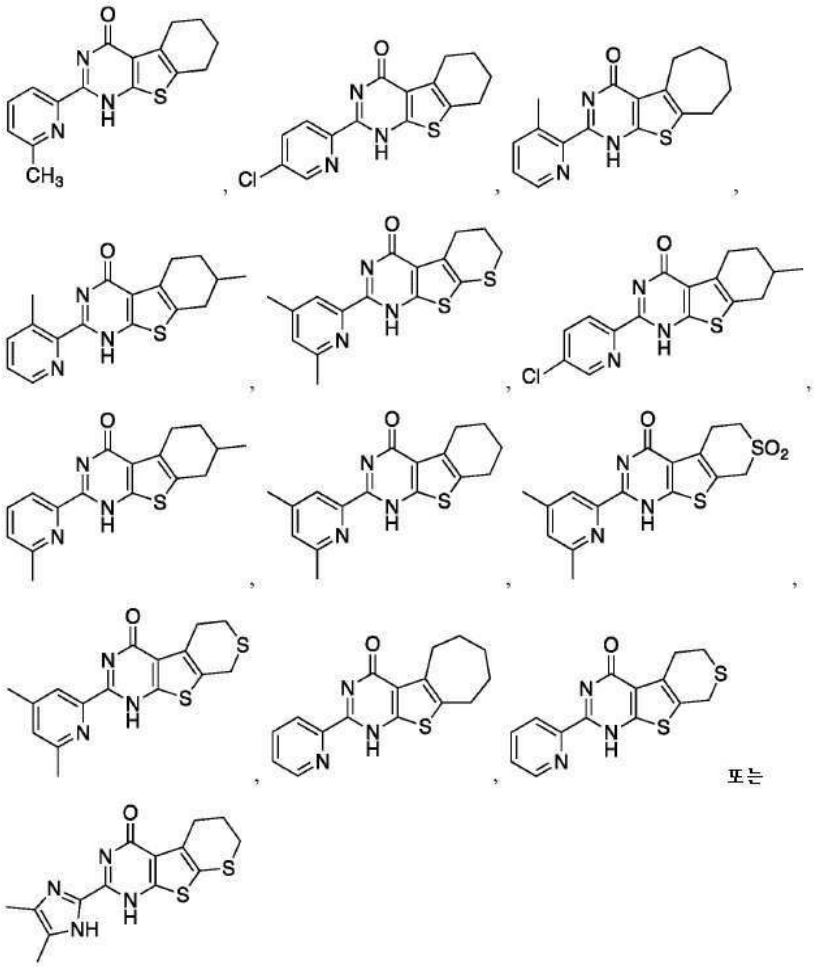
[1144] p는 0 내지 2이며; 그리고

[1145] A는 치환된 또는 비치환된 5 또는 6원의 아릴, 헤테로아릴, 탄소환식 또는 복소환식 고리이다.

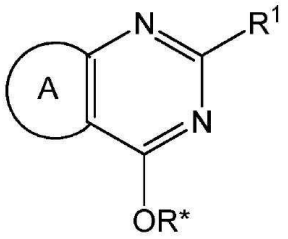
[1146] 일 실시형태에서, 화학식 VI의 화합물이 선택되되, 단 화합물은 하기가 아니다:

[1147]  ,  ,

[1148]  ,  ,  ,

[1149] 

[1150] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 조성물 및 방법에 사용하기 위한 화합물은 하기 화학식 VIt 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[1151] 

[1152] 화학식 VIt

[1153] 식 중, R^1은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1154] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[1155] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[1156] R^*은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬

카보닐 또는 아릴카보닐이고;

[1157] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

[1158] p는 0 내지 2이며; 그리고

[1159] A는 치환된 또는 비치환된 5 또는 6원의 아릴, 헤테로아릴, 탄소환식 또는 복소환식 고리이다.

[1160] 화학식 VIt의 일 실시형태에서,

[1161] R^1은 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[1162] R^*은 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 사이클로알킬이고;

[1163] A는 치환된 또는 비치환된 5 또는 6원의 아릴, 헤테로아릴, 탄소환식 또는 복소환식 고리이다.

[1164] 화학식 VIt의 일 실시형태에서,

[1165] R^1은 2-피리딜이고;

[1166] R^*은 메틸이며;

[1167] A는 치환된 또는 비치환된 티엔일 고리이다.

[1168] 화학식 VIt의 일 실시형태에서,

[1169] R^1은 2-피리딜이고;

[1170] R^*은 H 또는 메틸이다;

[1171] A는 치환된 또는 비치환된 피라졸 고리이다.

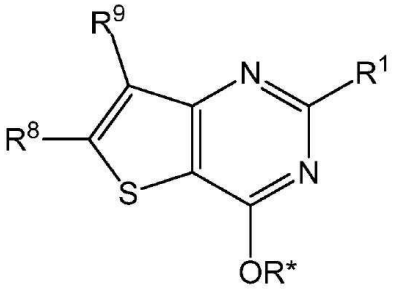
[1172] 화학식 VIt의 일 실시형태에서, 화합물은 하기이다:

[1173]

또는

.

[1174] 화학식 VIt의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIt의 화합물은 화학식 VIt1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[1175] 

[1176] 화학식 VIt1

[1177] 식 중, R^1은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1178] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[1179] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[1180] R^*은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이고;

[1181] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

[1182] R^8은 H, 할로, $C(O)R^4$ 또는 알킬이고;

[1183] R^9는 H, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 할로, 슈도할로, $C(O)R^4$ 또는 $S(O)_pR^4$이고; R^8과 R^9는 이들 모두가 부착되는 탄소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성할 수 있고, 여기서 환식 구조는 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이며;

[1184] p는 0 내지 2이다.

[1185] 화학식 VIt1의 일 실시형태에서,

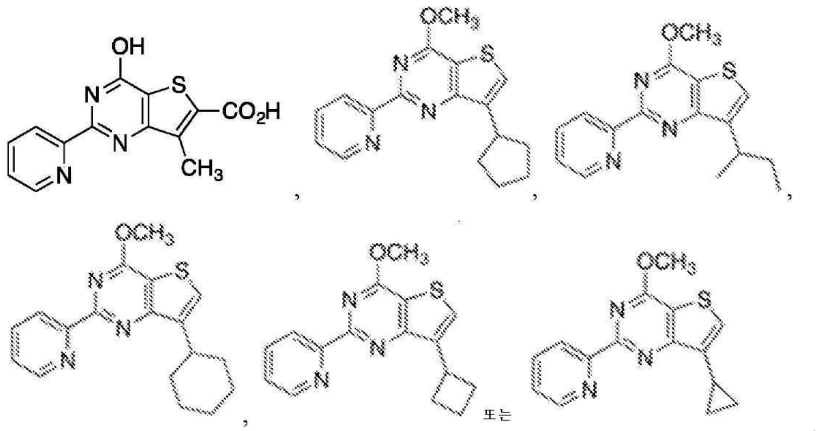
[1186] R^1은 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[1187] R^*은 H 또는 알킬이다.

[1188] R^8은 H 또는 $C(O)R^4$이고;

[1189] R^9는 메틸, 부트-2-일, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[1190] 일 실시형태에서, 화학식 VIt1의 화합물은 하기이다:

[1191] 

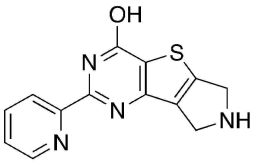
[1192] 화학식 VIt1의 일 실시형태에서,

[1193] R^1은 아릴 또는 헤테로아릴이고;

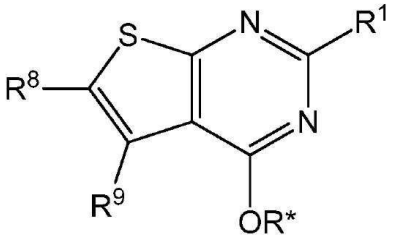
[1194] R^*은 수소 또는 알킬이다.

[1195] R^8과 R^9는 이들 모두가 부착되는 탄소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고, 여기서 환식 구조는 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이다.

[1196] 일 실시형태에서, 화학식 VIt1의 화합물은

[1197] 
이다.

[1198] 화학식 VIt의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIt의 화합물은 화학식 VIt2의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[1199] 

[1200] 화학식 VIt2

[1201] 식 중, R^1은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1202] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[1203] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[1204] R^*은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이고;

[1205] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

[1206] R^8은 H, 할로, $C(O)R^4$ 또는 알킬이고;

[1207] R^9는 H, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 할로, 슈도할로, $C(O)R^4$ 또는 $S(O)_pR^4$이고; R^8과 R^9는 이들 모두가 부착되는 탄소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성할 수 있고, 여기서 환식 구조는 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이며;

[1208] p는 0 내지 2이다.

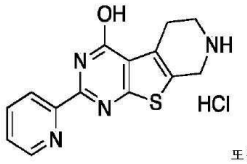
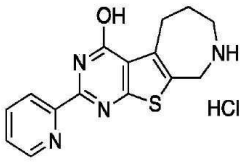
[1209] 화학식 VIt2의 일 실시형태에서,

[1210] R^1은 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[1211] R^*은 수소 또는 알킬이다.

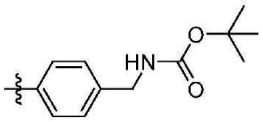
[1212] R^8과 R^9는 이들 모두가 부착되는 탄소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고, 여기서 환식 구조는 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이다.

[1213] 일 실시형태에서, 화학식 VIt2의 화합물은 하기이다:

[1214]  또는  .

[1215] 화학식 VIt2의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIt2의 화합물은,

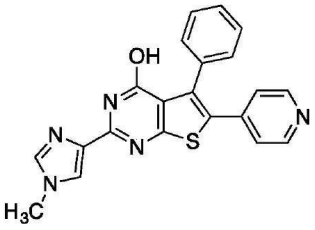
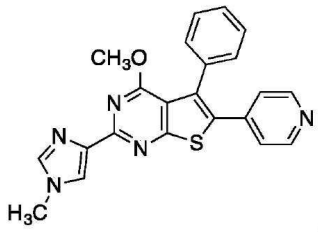
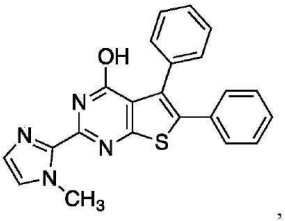
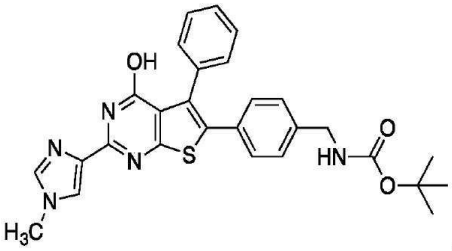
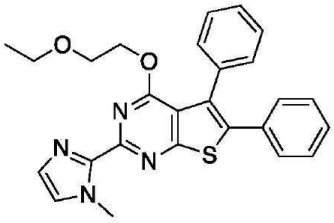
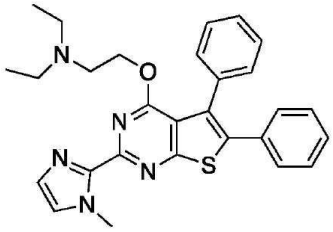
[1216] R^1이 N-메틸-이미다졸릴이고,

[1217] R^8이 피리딜, 페닐 또는  이며;

[1218] R^9가 페닐이고;

[1219] R*이 H, CH_3, $-CH_2CH_2OEt$ 또는 $-CH_2CH_2NEt_2$인, 화합물이다.

[1220] 일 실시형태에서, 화학식 VIt2의 화합물은 하기이다:

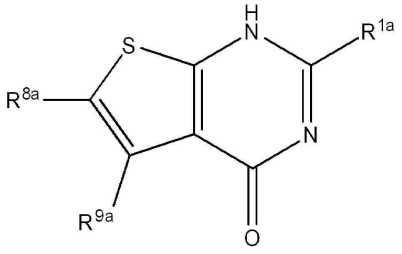
[1221]  ,  ,  ,  ,  또는 

[1222] .

[1223] 또 다른 실시형태에서, 화학식 VI의 화합물은 하기 화학식 VIa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한

유도체이다:

[1224]



[1225] 화학식 VIa

[1226] 식 중, R^{1a}는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[1227] R^{8a}는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 또는 NR^6R^7이며;

[1228] R^{9a}는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 또는 NR^6R^7이며;

[1229] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[1230] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[1231] R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[1232] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

[1233] p는 0 내지 2이다.

[1234] 화학식 VIa의 일 실시형태에서, 화학식 VIa의 화합물은,

[1235] R^{1a}가 아릴 또는 헤테로아릴;

[1236] R^{8a}가 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 또는 NR^6R^7이며;

[1237] R^{9a}가 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 또는 NR^6R^7이며;

[1238] R^3이 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[1239] R^4가 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아

르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[1240] R^5가 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[1241] R^6 및 R^7이 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

[1242] p가 0 내지 2인, 화합물이다.

[1243] 화학식 VIa의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIa의 화합물은

[1244] R^{1a}는 피리딘일이되,

[1245] 여기서 피리딘일은 OR^3으로부터 각각 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[1246] R^3은 다이플루오로에틸이고;

[1247] R^{8a}는 H, 메틸, 페닐, $C(O)R^4$이며;

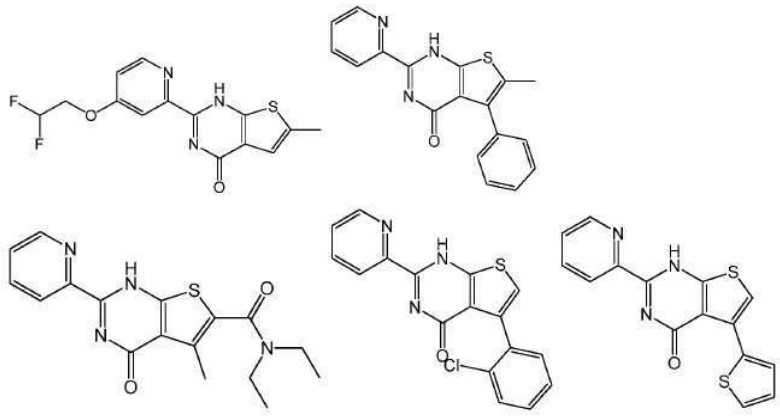
[1248] R^{9a}는 H, 페닐, 메틸, 티엔일, 에틸, 퓨란일 또는 부틸이되, 여기서 페닐은 할로겐 또는 메톡시로부터 선택된 치환체로 선택적으로 치환되고;

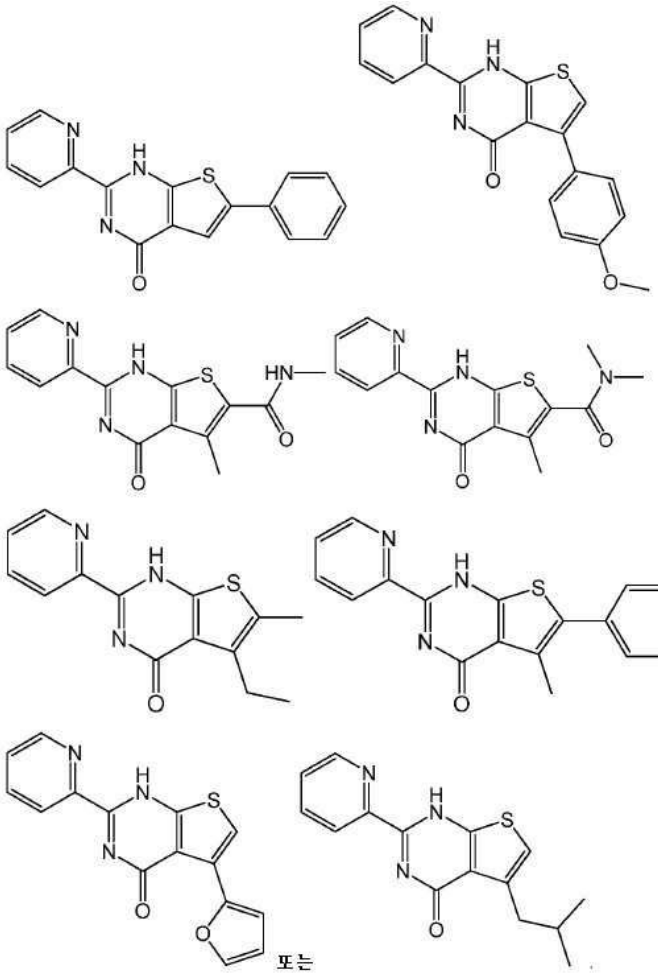
[1249] R^4는 $-NR^6R^7$이며;

[1250] R^6 및 R^7은 H, 메틸 및 에틸로부터 독립적으로 선택된, 화합물이다.

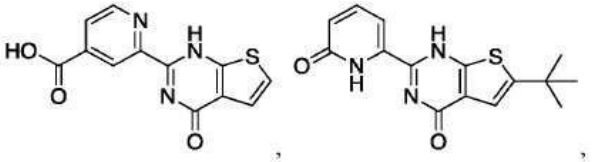
[1251] 일 실시형태에서, 화학식 VIa의 화합물은 하기이다:

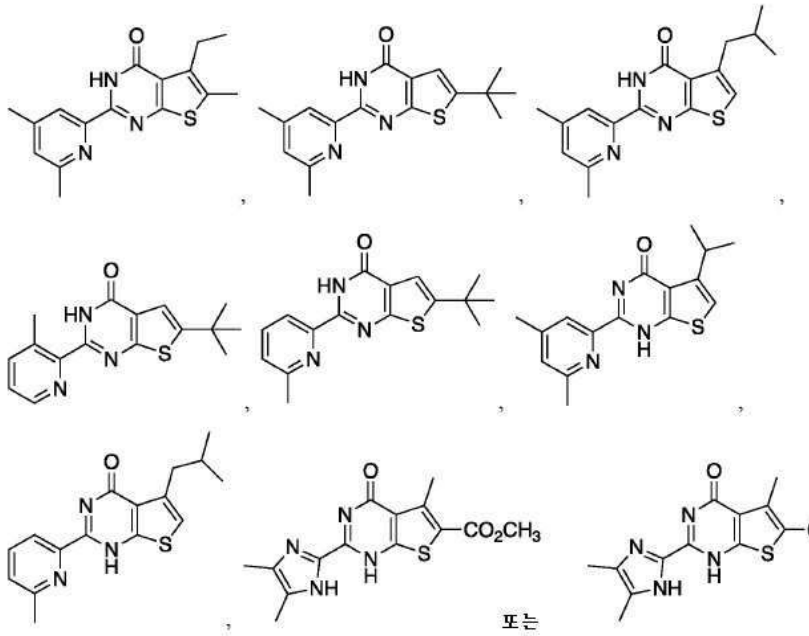
[1252]



[1253] 
또는

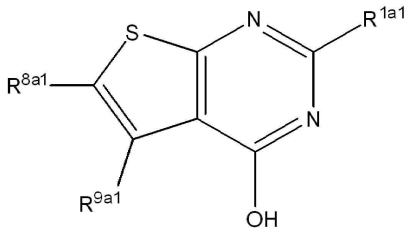
[1254] 일 실시형태에서, 화학식 VIa의 화합물이 선택되되, 단 화합물은 하기가 아니다:

[1255] 


또는

[1256]

[1257] 또 다른 실시형태에서, 화학식 VI의 화합물은 하기 화학식 VIa1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[1258] 

[1259] 화학식 VIa1

[1260] 식 중, R^{1a1}은 아릴, 헤테로아릴 또는 NR^6R^7이고;

[1261] R^{8a1}은 H 또는 알킬이며;

[1262] R^{9a1}은 H, 알킬, 알켄일, 탄소환식, 할로, 슈도할로, 트라이플루오로메틸, 사이아노 또는 $C(O)NR^6R^7$이고;

[1263] R^6 및 R^7은 H, 메틸 및 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[1264] 화학식 VIa1의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIa1의 화합물은

[1265] R^{1a1}은 아릴, 헤테로아릴 또는 NR^6R^7이고;

[1266] R^{8a1}은 H, 아릴 또는 알킬이며;

[1267] R^{9a1}은 H, 알킬, 알켄일, 할로 또는 슈도할로이고;

[1268] R^6 및 R^7은 H, 메틸 및 에틸로부터 독립적으로 선택되는, 화합물이다.

[1269] 화학식 VIa1의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIa1의 화합물은,

[1270] R^{1a1}은 아릴, 헤테로아릴 또는 NR^6R^7이고;

[1271] R^{8a1}은 H 또는 알킬이며;

[1272] R^{9a1}은 알킬, 알켄일, 할로 또는 슈도할로이되, 여기서 알킬기는 CH_3가 아니고;

[1273] R^6 및 R^7은 H, 메틸 및 에틸로부터 독립적으로 선택되는, 화합물이다.

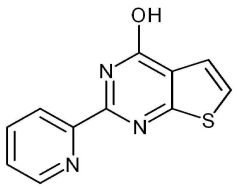
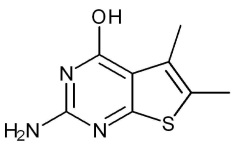
[1274] 화학식 VIa1의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIa1의 화합물은,

[1275] R^{1a1}은 피리딘일 또는 NH_2이고,

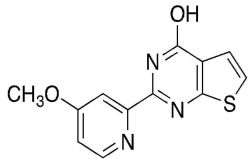
[1276] R^{8a1}은 H 또는 메틸이며;

[1277] R^{9a1}은 H 또는 메틸인, 화합물이다.

[1278] 일 실시형태에서, 화학식 VIa1의 화합물은,

[1279]  또는  이다.

[1280] 일 실시형태에서, 화학식 VIa1의 화합물은,

[1281]  이다.

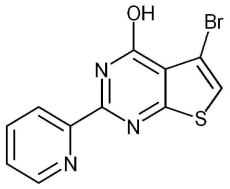
[1282] 화학식 VIa1의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIa1의 화합물은,

[1283] R^{1a1}은 피리딘일이고,

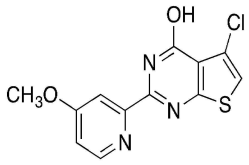
[1284] R^{8a1}은 H 또는 메틸이며;

[1285] R^{9a1}은 플루오로, 브로모, 클로로 또는 아이오도인, 화합물이다.

[1286] 일 실시형태에서, 화학식 VIa1의 화합물은 하기이다.

[1287]  .

[1288] 일 실시형태에서, 화학식 VIa1의 화합물은 하기이다:

[1289]  .

[1290] 화학식 VIa1의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIa1의 화합물은 R^{1a1}이 2-피리딘일인, 화합물이다.

[1291] 화학식 VIa1의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIa1의 화합물은 R^{1a1}가 메톡시피리딘일인, 화합물이다.

[1292] 화학식 VIa1의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIa1의 화합물은,

[1293] R^{1a1}은 2-피리딜이고;

[1294] R^{8a1}은 H 또는 Ph이며;

[1295] R^{9a1}은 탄소환식, 할로, 트라이플루오로메틸, 사이아노 또는 $C(O)NR^6R^7$이며;

[1296] R^6은 H 또는 알킬이고;

[1297] R^7은 알킬인, 화합물이다.

[1298] 화학식 VIa1의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIa1의 화합물은,

[1299] R^{1a1}은 2-피리딜이고;

[1300] R^{8a1}은 H 또는 메틸이며;

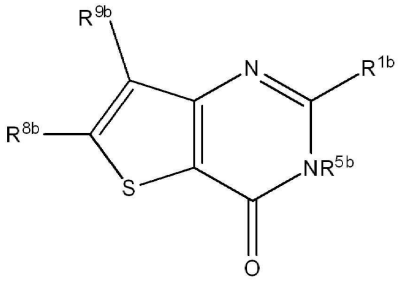
[1301] R^{9a1}은 탄소환식, 할로, 트라이플루오로메틸, 사이아노 또는 $C(O)NR^6R^7$이며;

[1302] R^6은 H 또는 알킬이고;

[1303] R^7은 알킬인, 화합물이다.

[1304] 또 다른 실시형태에서, 화학식 VI의 화합물은 하기 화학식 VIb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[1305]



[1306] 화학식 VIb

[1307] 식 중, R^{1b}는 알킬, 아릴, 헤테로아릴, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 또는 NR^6R^7이고;

[1308] R^{8b}는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 또는 NR^6R^7이며;

[1309] R^{9b}는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 또는 NR^6R^7이거나; 또는 R^{8b}와 R^{9b}는 합쳐져서 5원의 고리 내의 이들이 부착되는 탄소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

[1310] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[1311] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[1312] R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

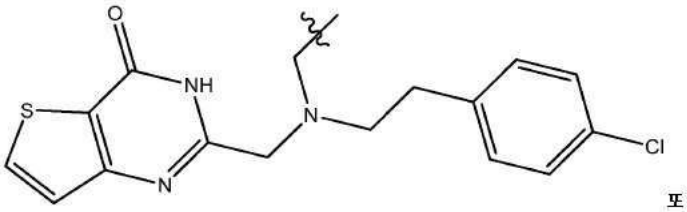
[1313] R^{5b}는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[1314] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

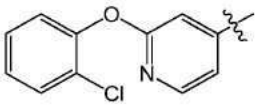
[1315] p는 0 내지 2이다.

[1316] 화학식 VIb의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIb의 화합물은,

[1317] R^{1b}는 피리딘일, $S(O)_pR^4$,



또는



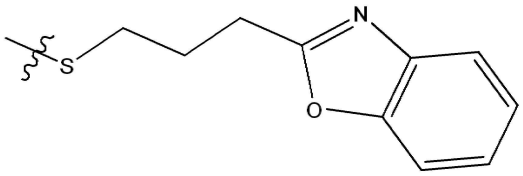
[1318] 이고;

[1319] R^{8b}는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 또는 NR^6R^7이며;

[1320] R^{9b}는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 또는 NR^6R^7이고; 여기서 R^{8b}와 R^{9b}는 합쳐져서 5원의 고리 내의 이들이 부착되는 탄소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

[1321] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

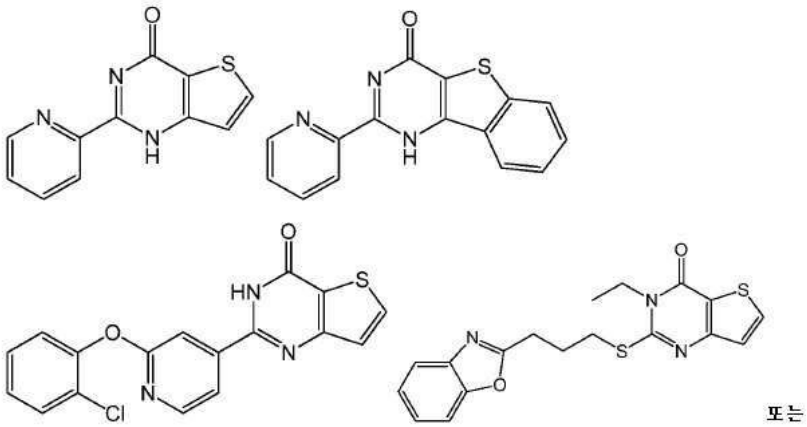
[1322] R^4는 하기에 도시된 바와 같고:

[1323]  ;

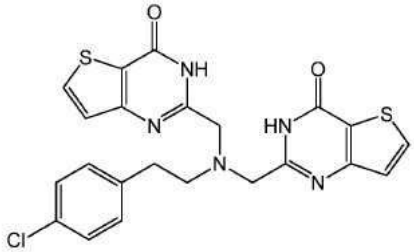
[1324] R^{5b}는 수소 또는 에틸이고;

[1325] p는 0인, 화합물이다.

[1326] 일 실시형태에서, 화학식 VIb의 화합물은 하기이다:

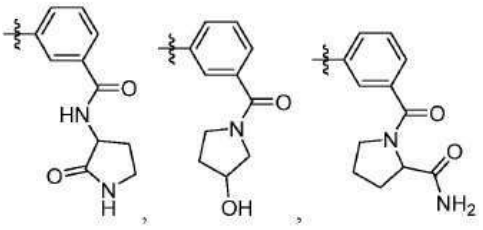


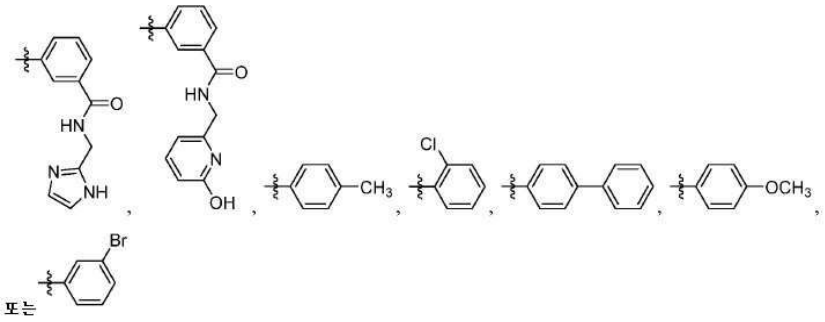
또는

[1327]  .

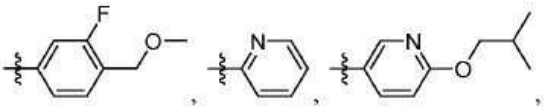
[1328] 화학식 VIb의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIb의 화합물은,

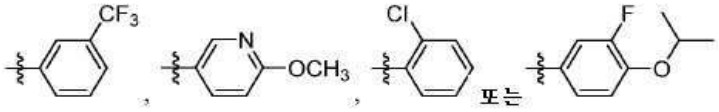
[1329] R^{1b}는 피리딜, N-메틸-이미다졸릴 또는 NH_2이고;

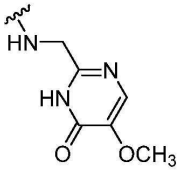
[1330] R^{8b}는 페닐, 피리딜, $C(O)R^4$, 

[1331] 

[1332] 이고,

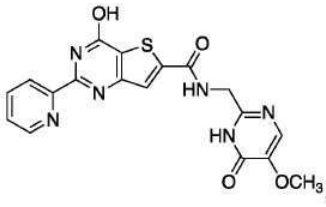
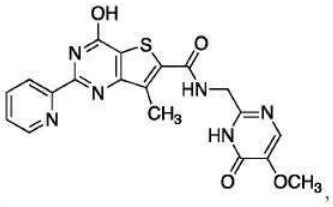
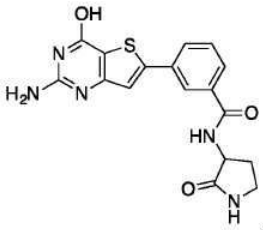
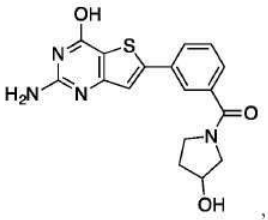
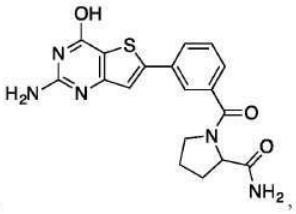
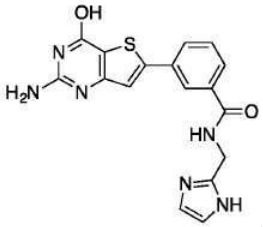
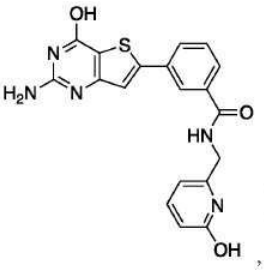
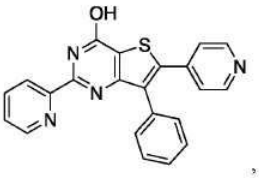
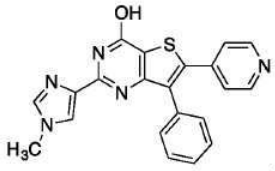
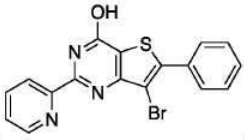
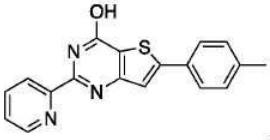
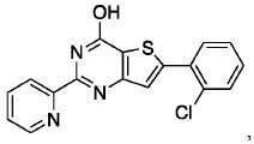
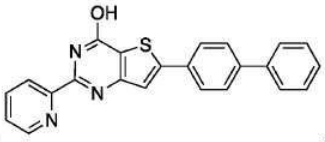
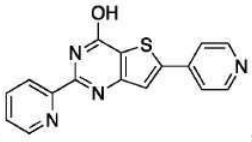
[1333] R^{9b}는 H, Br, 페닐, CH_3, 

[1334]  이고;

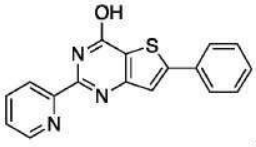
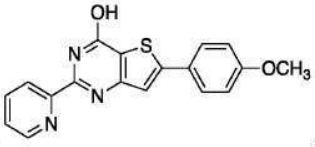
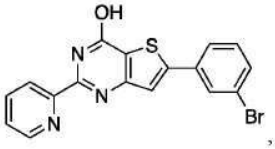
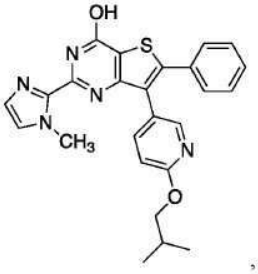
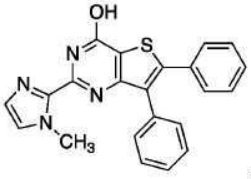
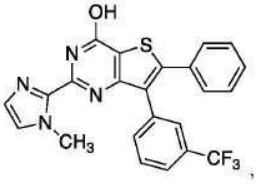
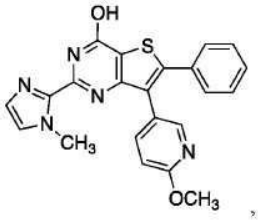
[1335] R^4는  이며;

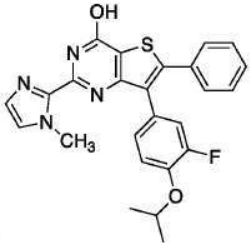
[1336] R^{5b}는 수소인, 화합물이다.

[1337] 일 실시형태에서, 화학식 VIb의 화합물은 하기이다:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

[1338]


,

,

,

,

,

,

,

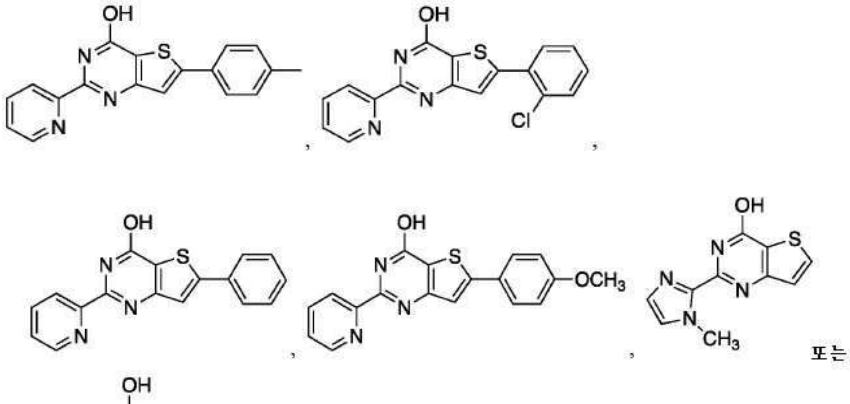
또는

.

[1339]

[1340] 일 실시형태에서, 화학식 VIb의 화합물은 하기이다:

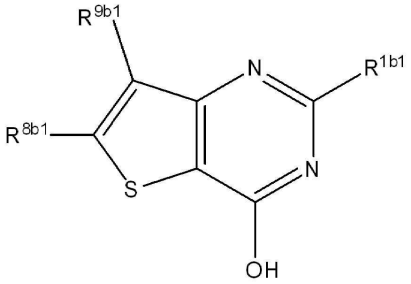
[1341]

[1342] 일 실시형태에서, 화학식 VIb의 화합물이 선택되되, 단 화합물은 하기가 아니다:

[1343] 

[1344]

[1345] 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIb의 화합물은 하기 화학식 VIb1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[1346] 

[1347] 화학식 VIb1

[1348] 식 중, R^{1b1}은 알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 NR^6R^7이고;

[1349] R^{8b1}은 H 또는 알킬이며;

[1350] R^{9b1}은 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 할로, 슈도할로, $C(O)R^4$ 또는 $S(O)_pR^4$이고;

[1351] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[1352] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클

로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

[1353] p는 0 내지 2이다.

[1354] 화학식 VIb1의 또 다른 실시형태에서,

[1355] R^{1b1}은 아릴, 헤테로아릴 또는 NR^6R^7이고;

[1356] R^{8b1}은 $C(O)R^4$이고;

[1357] R^{9b1}은 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 할로, 슈도할로, $C(O)R^4$ 또는 $S(O)_pR^4$이고;

[1358] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[1359] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

[1360] p는 0 내지 2이다.

[1361] 화학식 VIb1의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIb1의 화합물은,

[1362] R^{1b1}은 피리딜이고;

[1363] R^{8b1}은 H 또는 알킬이며;

[1364] R^{9b1}은 치환된 페닐, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 플루오로, 클로로, 아이오도, $C(O)R^4$ 또는 $S(O)_pR^4$이고, 여기서 헤테로아릴기는 치환된 피라졸이 아니고;

[1365] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[1366] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

[1367] p는 0 내지 2인, 화합물이다.

[1368] 화학식 VIb1의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIb1의 화합물은,

[1369] R^{1b1}은 피리딘일 또는 NH_2이고;

[1370] R^{8b1}은 H이며;

[1371] R^{9b1}은 아릴, 헤테로아릴, 할로, 헤테로사이클릴 또는 $C(O)R^4$이며;

[1372] R^4는 $-NR^6R^7$이며;

[1373] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하는, 화합물이다.

[1374] 화학식 VIb1의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIb1의 화합물은,

[1375] R^{1b1}은 2-피리딜이고;

[1376] R^{8b1}은 H 또는 메틸이며;

[1377] R^{9b1}은 치환된 페닐, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $C(O)NR^6R^7$이고, 여기서 헤테로아릴기는 치환된 피라졸이 아니고;

[1378] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되거나 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하는, 화합물이다.

[1379] 화학식 VIb1의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIb1의 화합물은,

[1380] R^{1b1}은 2-피리딜이고;

[1381] R^{8b1}은 H이며;

[1382] R^{9b1}은 치환된 페닐, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $C(O)NR^6R^7$이고, 여기서 헤테로아릴기는 치환된 피라졸이 아니고;

[1383] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되거나 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하는, 화합물이다.

[1384] 화학식 VIb1의 또 다른 실시형태에서, R^{1b1}은 알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 NR^6R^7이고;

[1385] R^{8b1}은 H 또는 알킬이며;

[1386] R^{9b1}은 알킬 또는 사이클로알킬이고;

[1387] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[1388] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

[1389] p는 0 내지 2이다.

[1390] 화학식 VIb1의 또 다른 실시형태에서,

[1391] R^{1b1}은 아릴, 헤테로아릴 또는 NR^6R^7이고;

[1392] R^{8b1}은 $C(O)R^4$이고;

[1393] R^{9b1}은 알킬 또는 사이클로알킬이며;

[1394] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[1395] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

[1396] p는 0 내지 2이다.

[1397] 화학식 VIb1의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIb1의 화합물은,

[1398] R^{1b1}은 피리딜이고;

[1399] R^{8b1}은 H 또는 알킬이며;

[1400] R^{9b1}은 알킬 또는 사이클로알킬이고;

[1401] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[1402] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

[1403] p는 0 내지 2인, 화합물이다.

[1404] 화학식 VIb1의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIb1의 화합물은,

[1405] R^{1b1}은 피리딘일 또는 NH_2이고;

[1406] R^{8b1}은 H이며;

[1407] R^{9b1}은 알킬 또는 사이클로알킬이고;

[1408] R^4는 $-NR^6R^7$이며;

[1409] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하는, 화합물이다.

[1410] 화학식 VIb1의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIb1의 화합물은,

[1411] R^{1b1}은 2-피리딜이고;

[1412] R^{8b1}은 H 또는 메틸이며;

[1413] R^{9b1}은 치환된 페닐, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $C(O)NR^6R^7$이고, 여기서 헤테로아릴기는 치환된 피라졸이 아니

고;

[1414] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되거나 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하는, 화합물이다.

[1415] 화학식 VIb1의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIb1의 화합물은,

[1416] R^{1b1}은 2-피리딜이고;

[1417] R^{8b1}은 H이며;

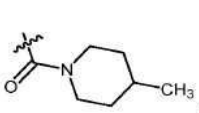
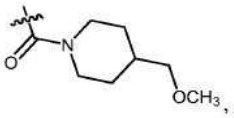
[1418] R^{9b1}은 알킬 또는 사이클로알킬이고;

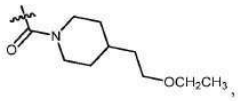
[1419] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되거나 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하는, 화합물이다.

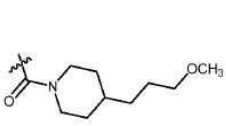
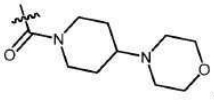
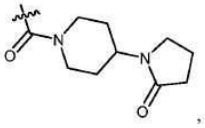
[1420] 화학식 VIb1의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIb1의 화합물은,

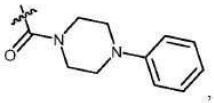
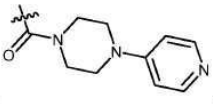
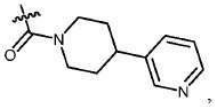
[1421] R^{1b1}은 NH_2이고;

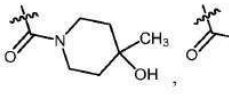
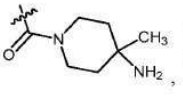
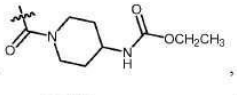
[1422] R^{8b1}은 H이며;

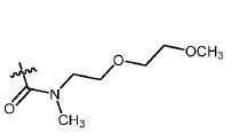
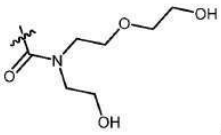
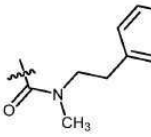
[1423] R^{9b1}은 Br,  ,  ,

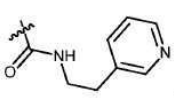
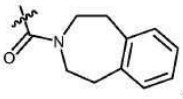
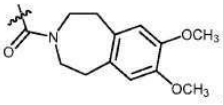
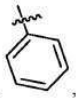
 ,

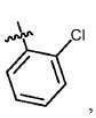
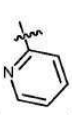
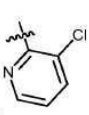
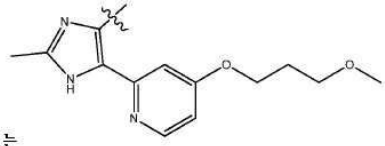
 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  또는 

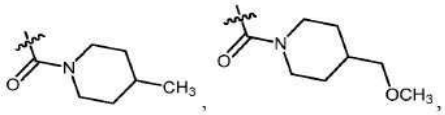
[1424]

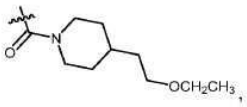
[1425] 인, 화합물이다.

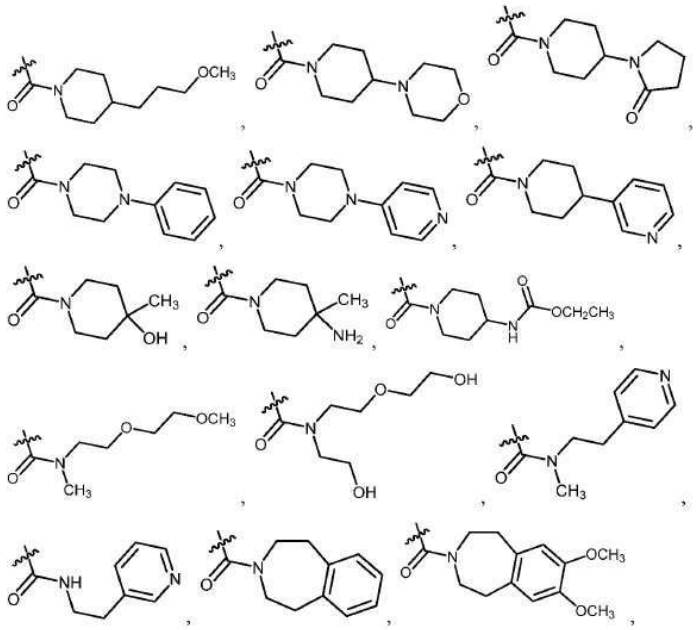
[1426] 화학식 VIb1의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIb1의 화합물은,

[1427] R^{1b1}은 피리딘일이고;

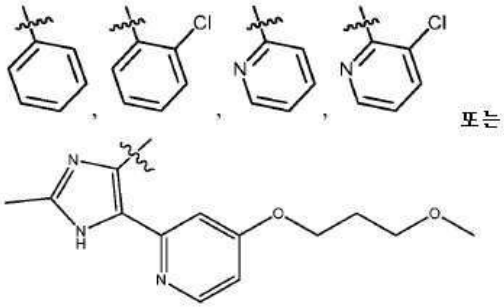
[1428] R^{8b1}은 H이며;

[1429] R^{9b1}은 Br, 





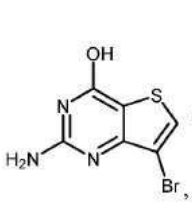
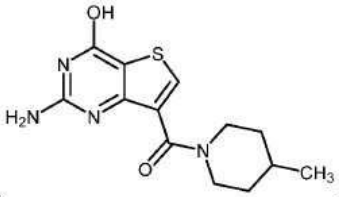
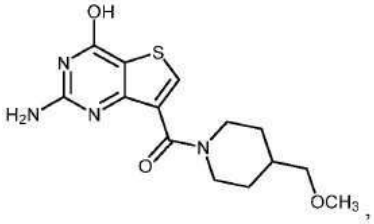
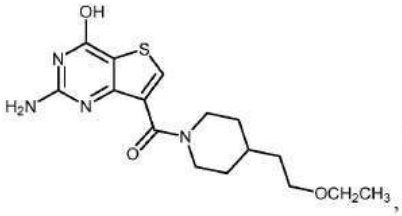
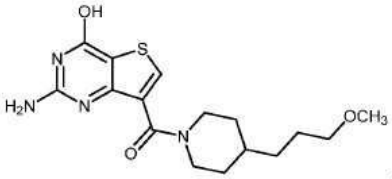
[1430]



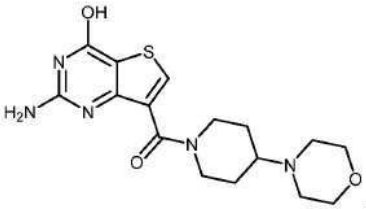
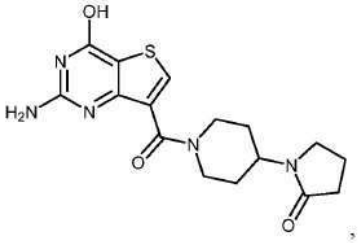
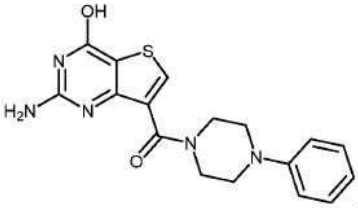
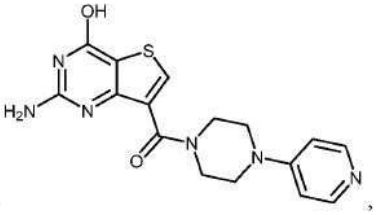
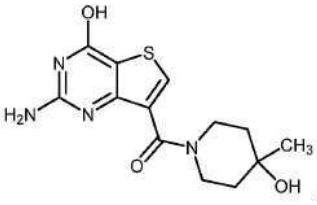
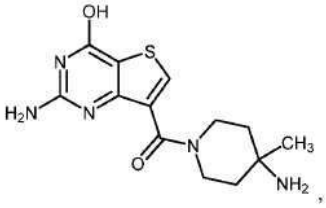
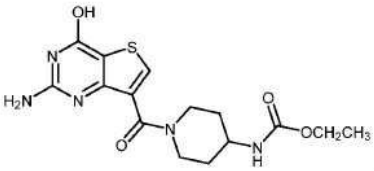
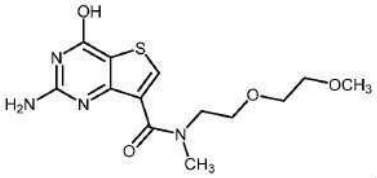
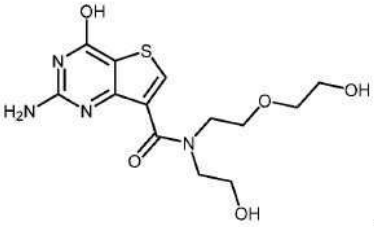
[1431] 인, 화합물이다.

[1432] 화학식 VIb1의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIb1의 화합물은 R^{1b1}이 2-피리딜인, 화합물이다.

[1433] 일 실시형태에서, 화학식 VIb1의 화합물은 하기이다:

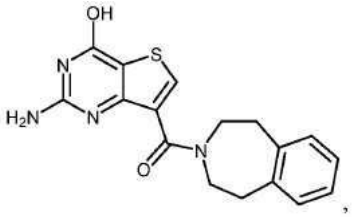
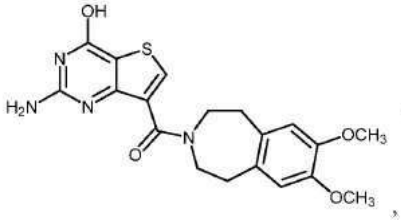

,

,

,

,

,

[1434]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

[1435]

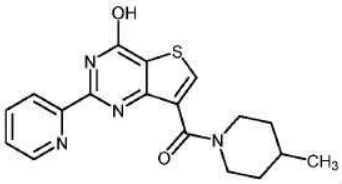
,

,

,

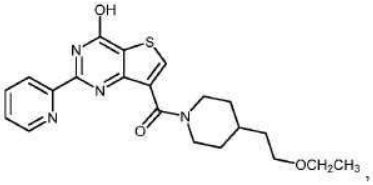
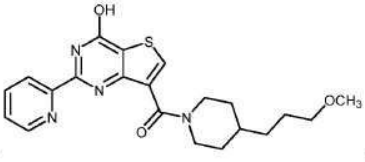
또는

.

[1436]

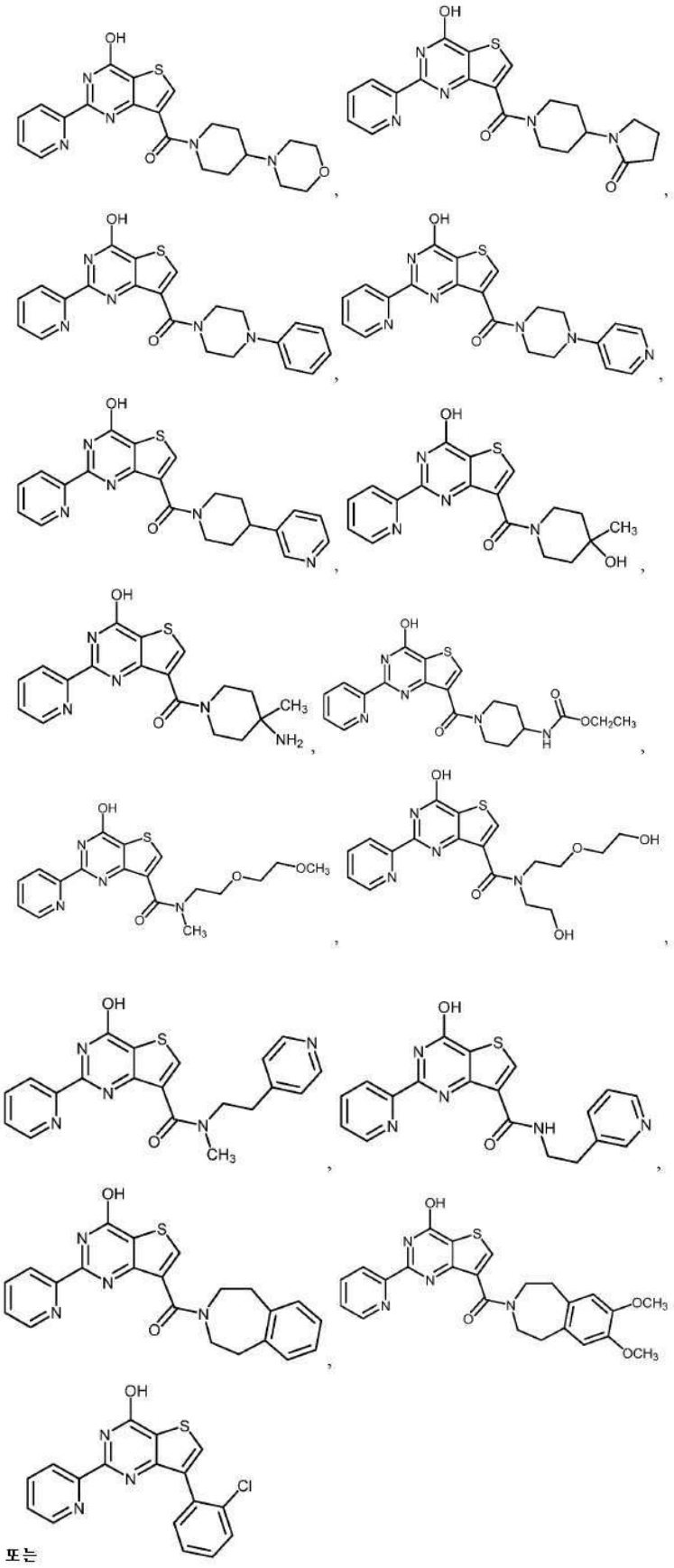
[1437] 일 실시형태에서, 화학식 VIb1의 화합물은 하기이다:


,

,

,

,

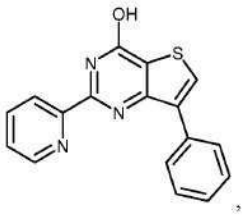
[1438]

[1439]



[1440] 또는 .

[1441] 일 실시형태에서, 화학식 VIb1의 화합물은 하기이다:



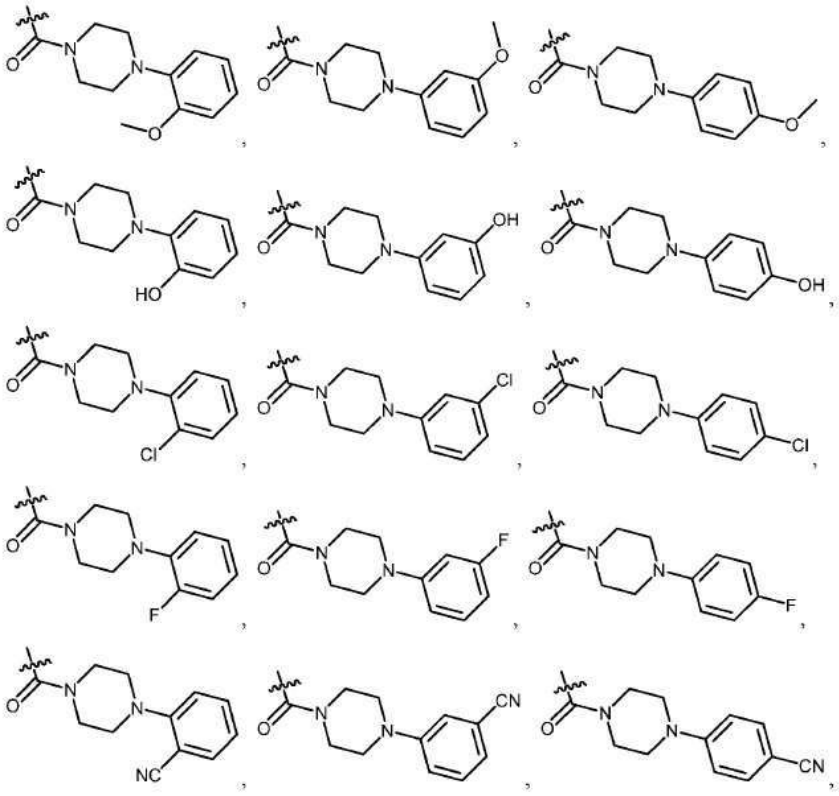
[1442] 또는 .

[1443] 화학식 VIb1의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIb1의 화합물은,

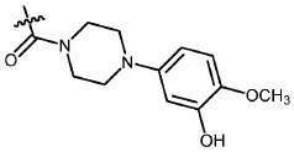
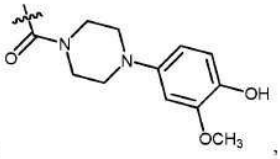
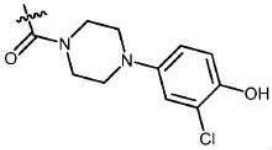
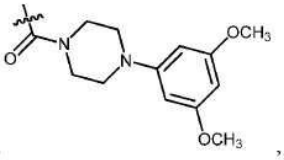
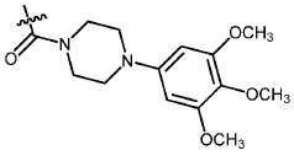
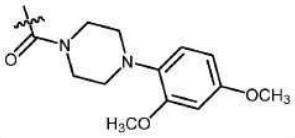
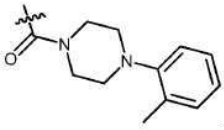
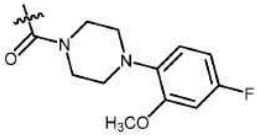
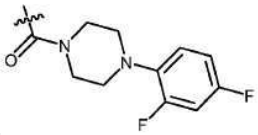
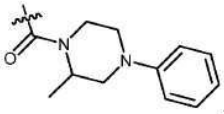
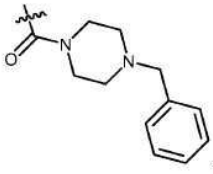
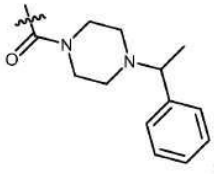
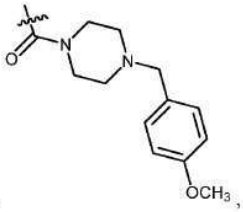
[1444] R^{1b1}은 피리딘일이고;

[1445] R^{8b1}은 H이며;

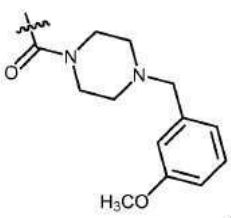
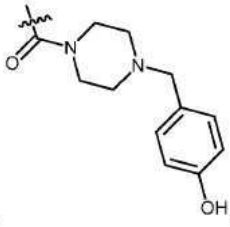
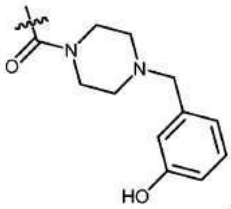
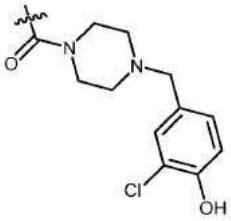
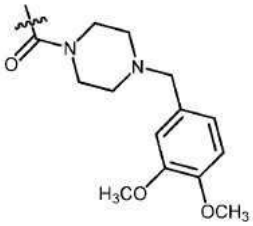
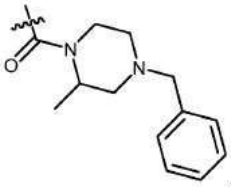
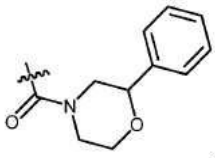
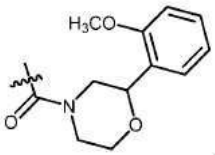
[1446] R^{9b1}은 하기인, 화합물이다:



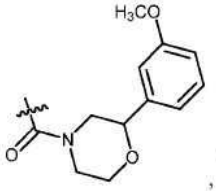
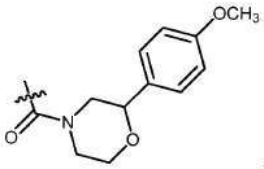
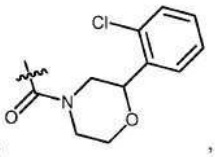
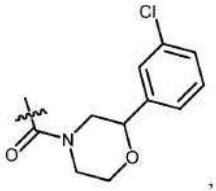
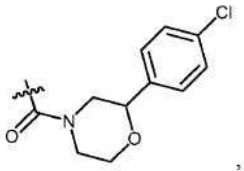
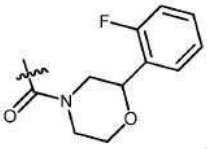
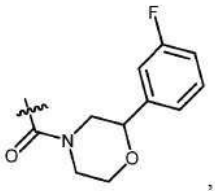
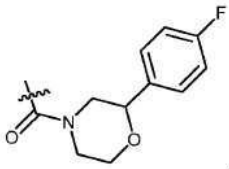
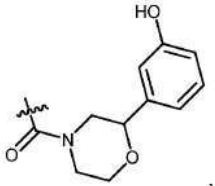
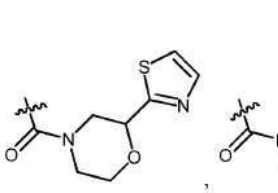
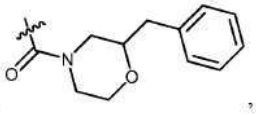
[1447]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

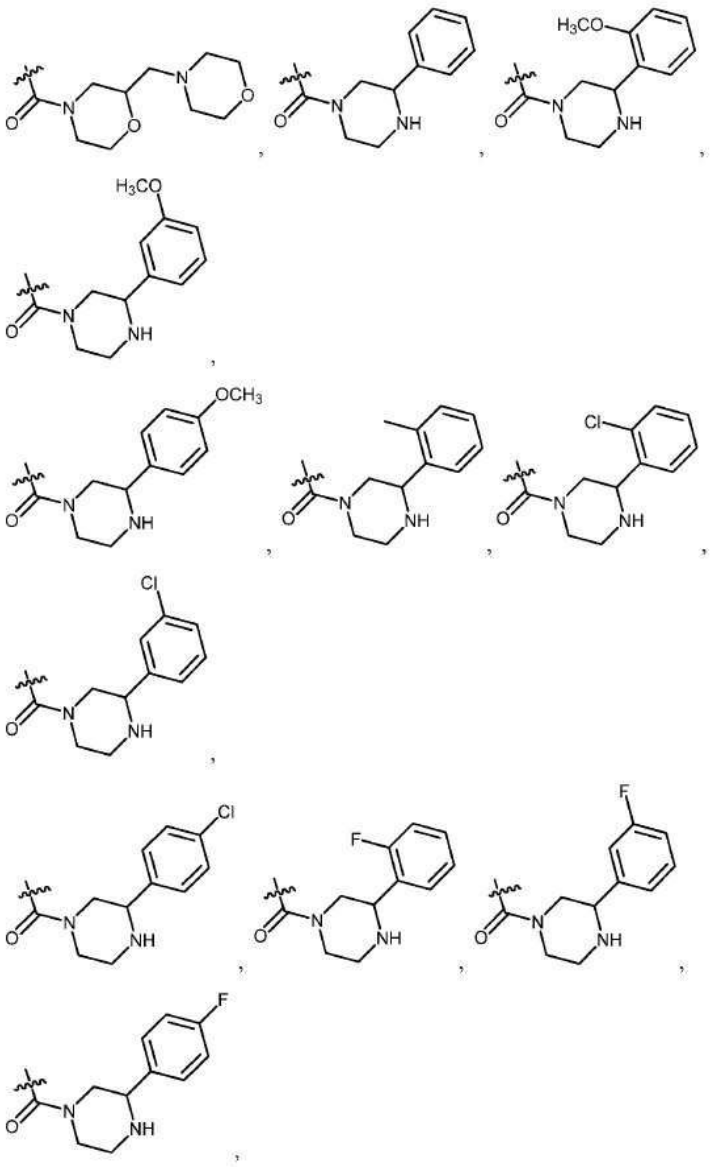
[1448]

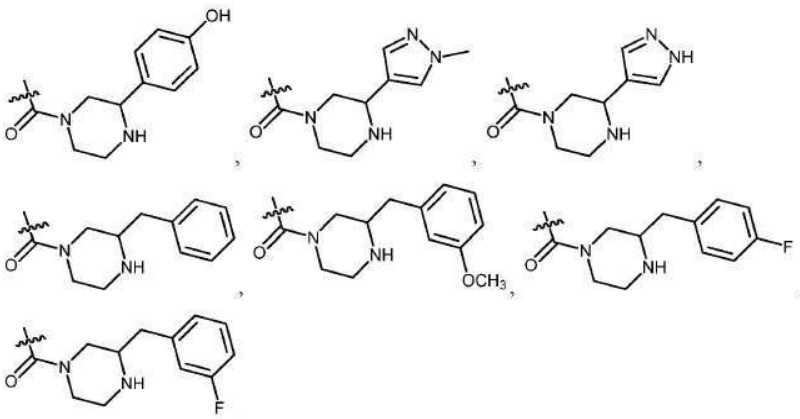

,

,

,

,

,

,

,

,

[1449]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

[1450]

[1451] 

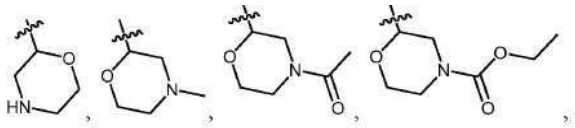
[1452]  또는 .

[1453] 화학식 VIb1의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIb1의 화합물은,

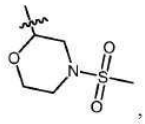
[1454] R^{1b1}은 피리딘일이고;

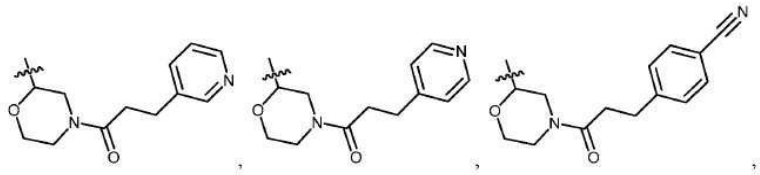
[1455] R^{8b1}은 H이며;

[1456] R^{9b1}은 하기인, 화합물이다:

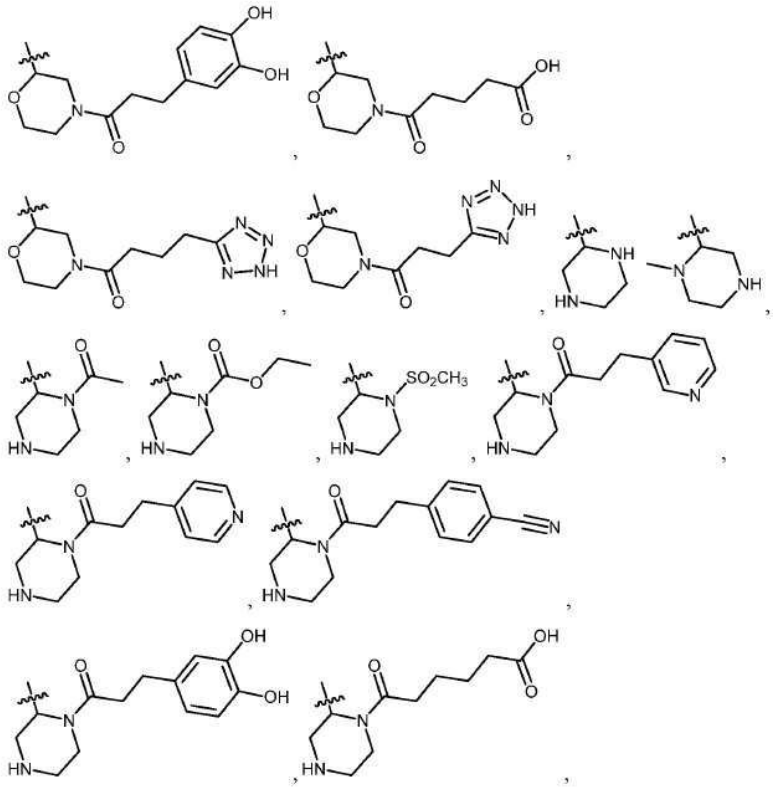


[1457]

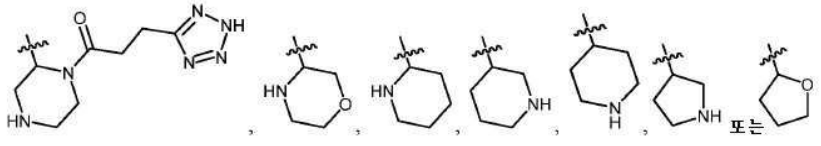




[1458]



[1459]



[1460]

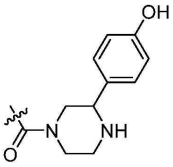
또는

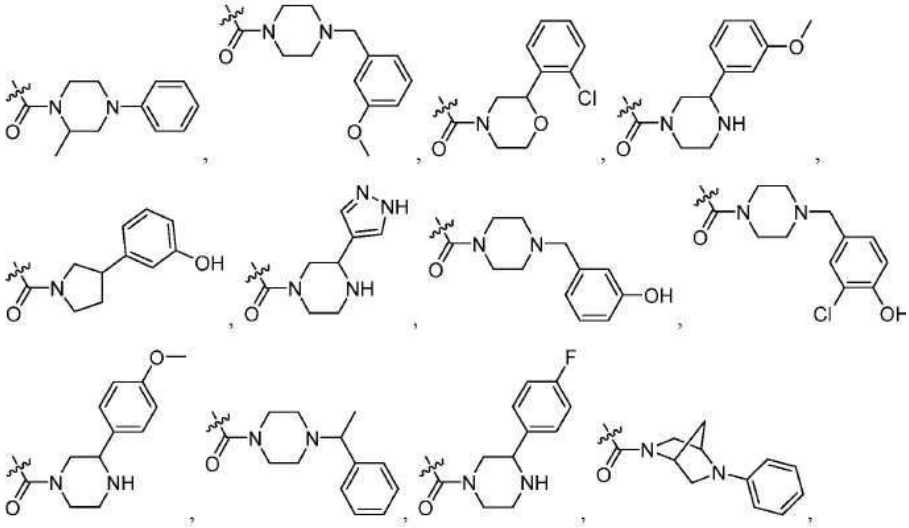
[1461] 화학식 VIb1의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIb1의 화합물은

[1462] R^{1b1}은 피리딘일이고;

[1463] R^{8b1}은 H, 메틸, -COOH 또는 $-COOCH_3$이며;

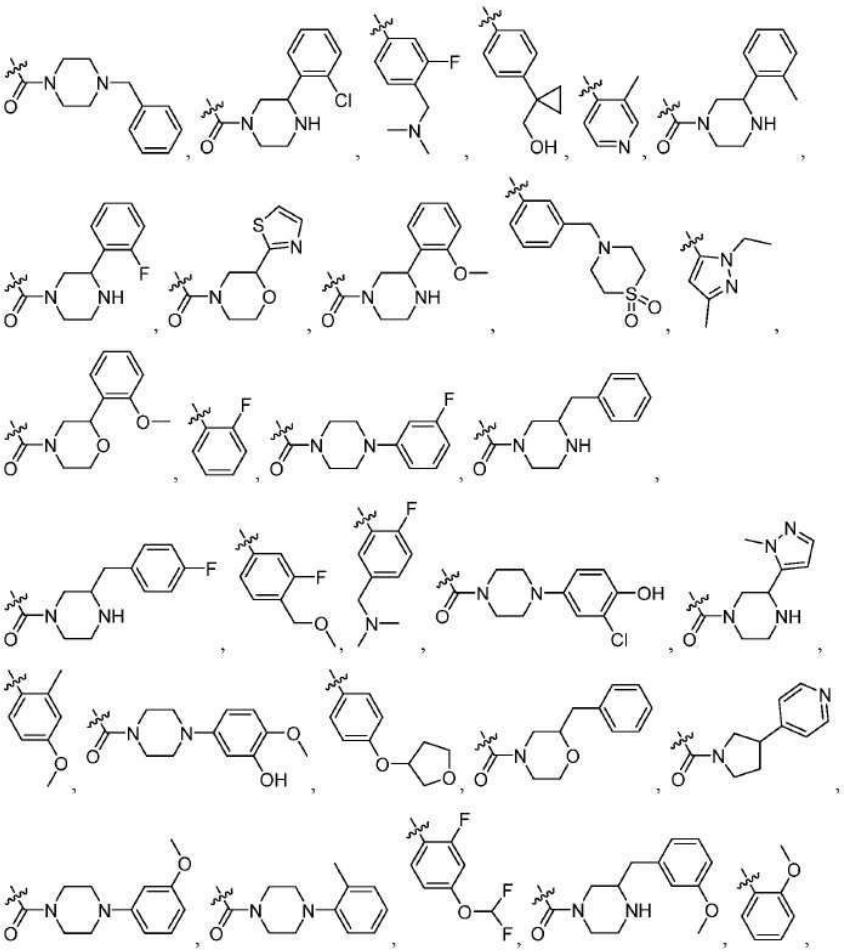
[1464] R^{9b1}은 H, 메틸, 사이클로부틸, $-CO_2CH_3$, 피페리딘-4-일메틸, 피페리딘-3-일메틸, 2-클로로페닐,



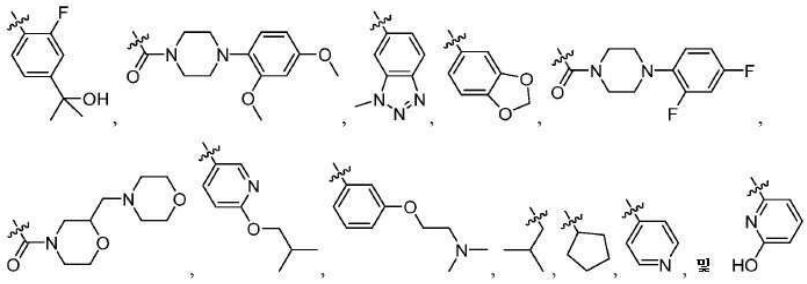


[1465]

[1466]

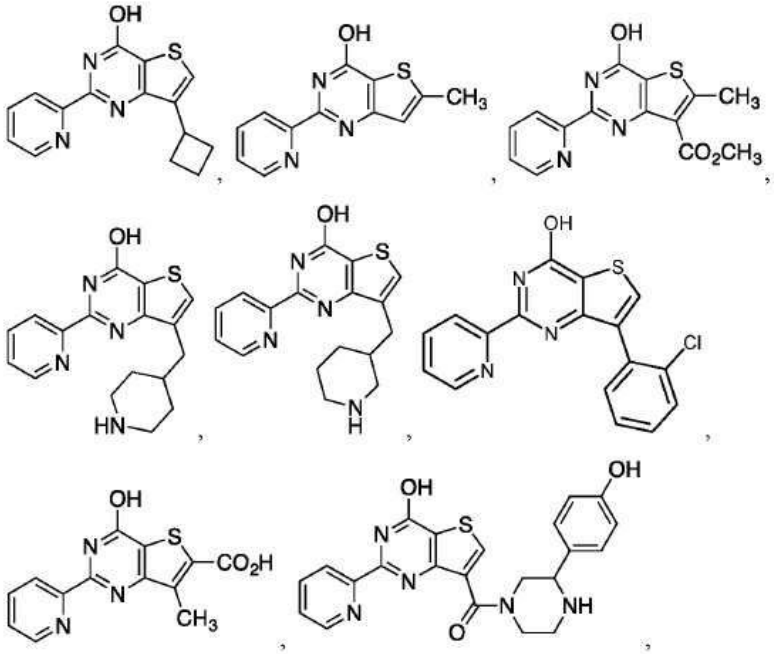


[1467]

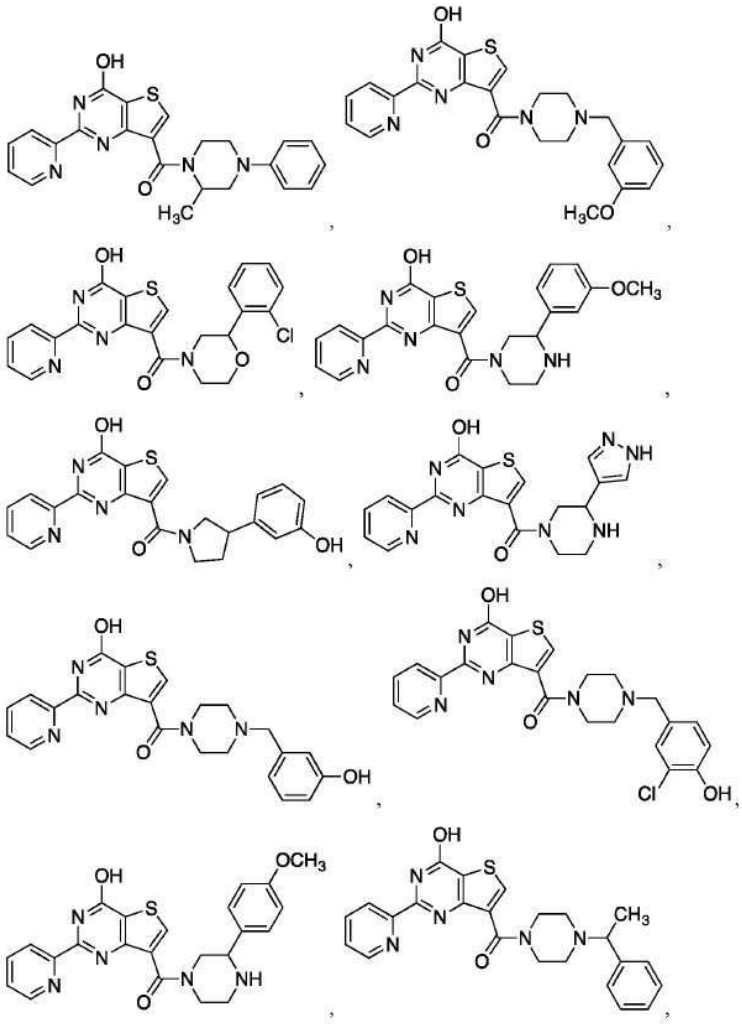


[1468] 로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물이다.

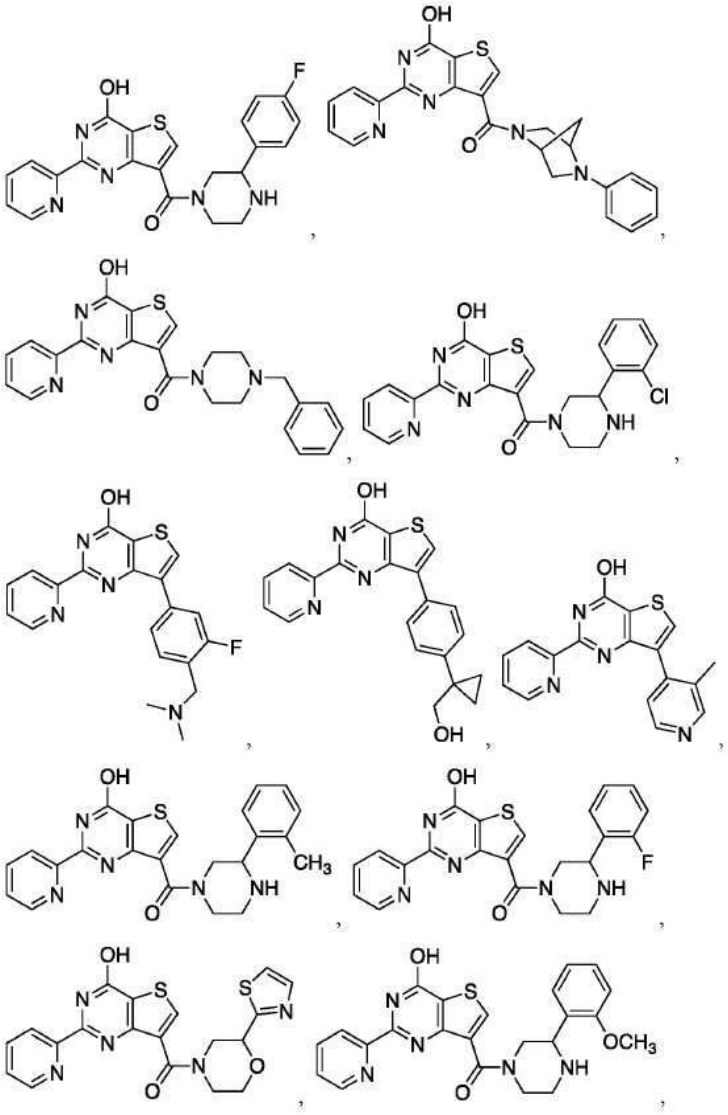
[1469] 일 실시형태에서, 화학식 VIb1의 화합물은 하기이다:



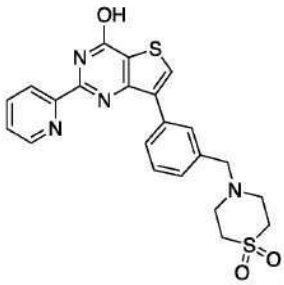
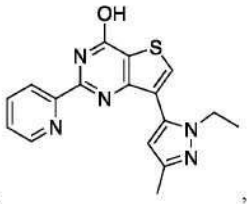
[1470]



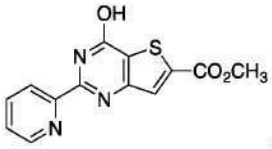
[1471]

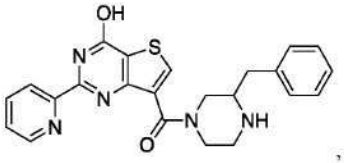
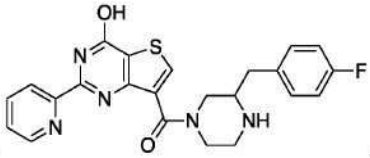
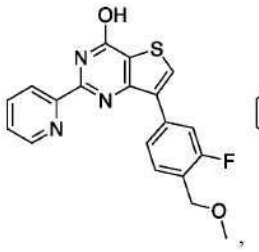
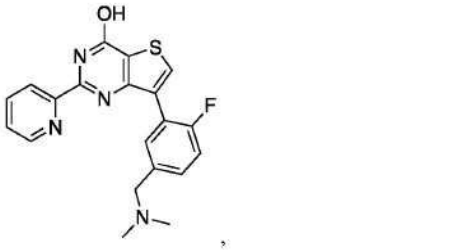


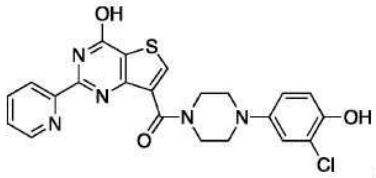
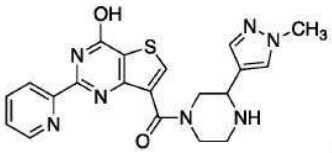
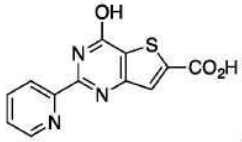
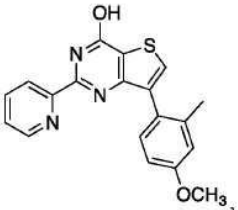
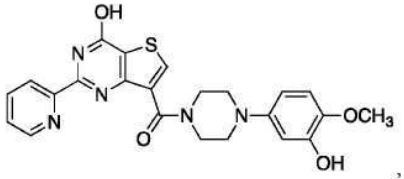
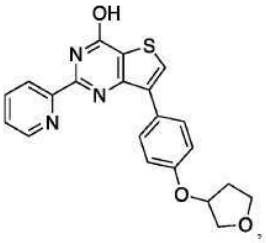
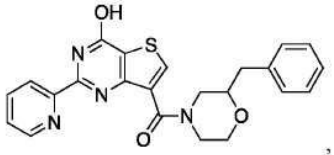
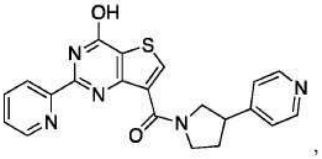
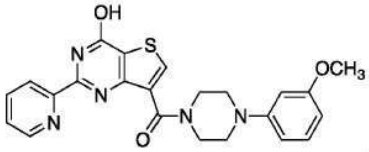
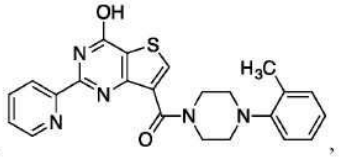
[1472]


,

,

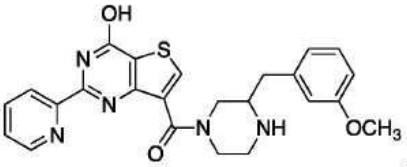
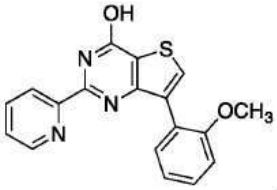
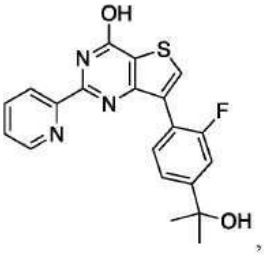
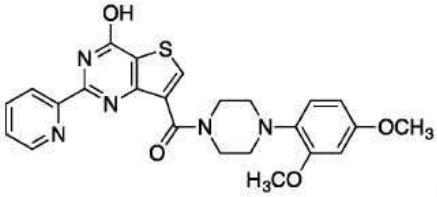
,

,

,

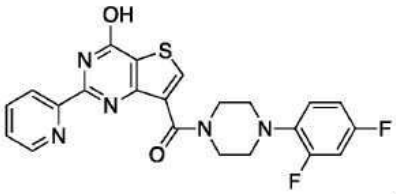
,

,

,

,

,
[1473]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

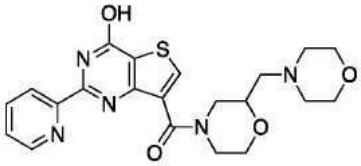
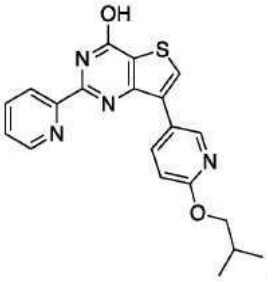
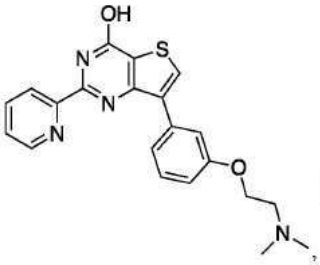
[1474]

,

,

,

,

,

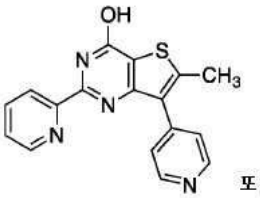
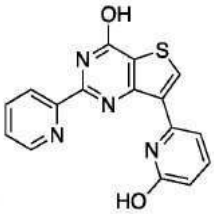
,

,

,

[1475]


,

,

,

,

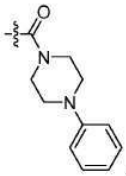
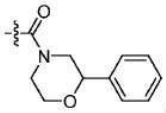
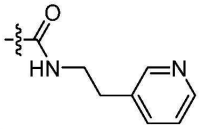
,

또는

.

[1476]

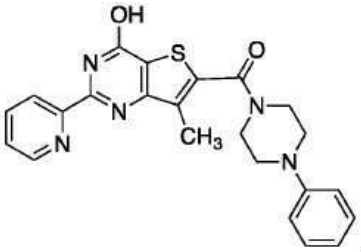
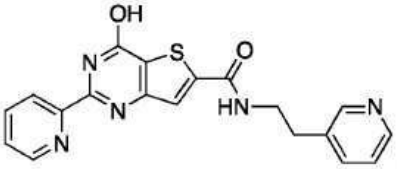
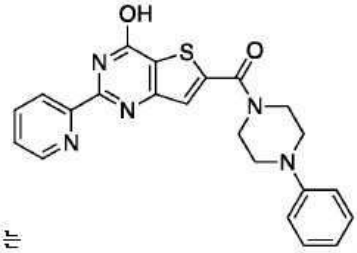
[1477] 화학식 VIb1의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIb1의 화합물은,

[1478] R^{1b1}은 피리딘일이고;

[1479] R^{9b1}은 H, 메틸, -COOH 또는 $-COOCH_3$이며;

[1480] R^{8b1}은  ,  , 및  로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물이다.

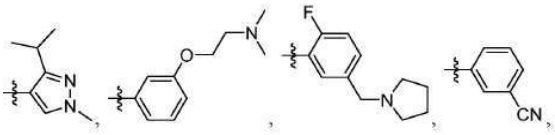
[1481] 일 실시형태에서, 화학식 VIb1의 화합물은 하기이다:

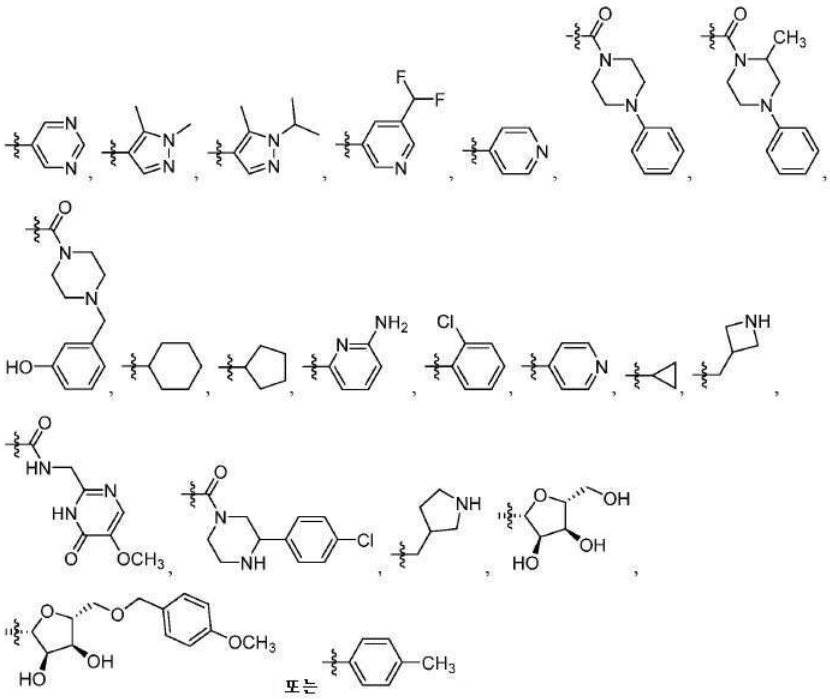
[1482]  , ,  또는  .

[1483] 화학식 VIb1의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIb1의 화합물은,

[1484] R^{1b1}은 피리딘일이고;

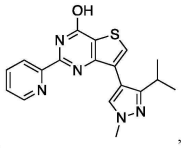
[1485] R^{8b1}은 H, *t*-부틸 또는 CH_3이며;

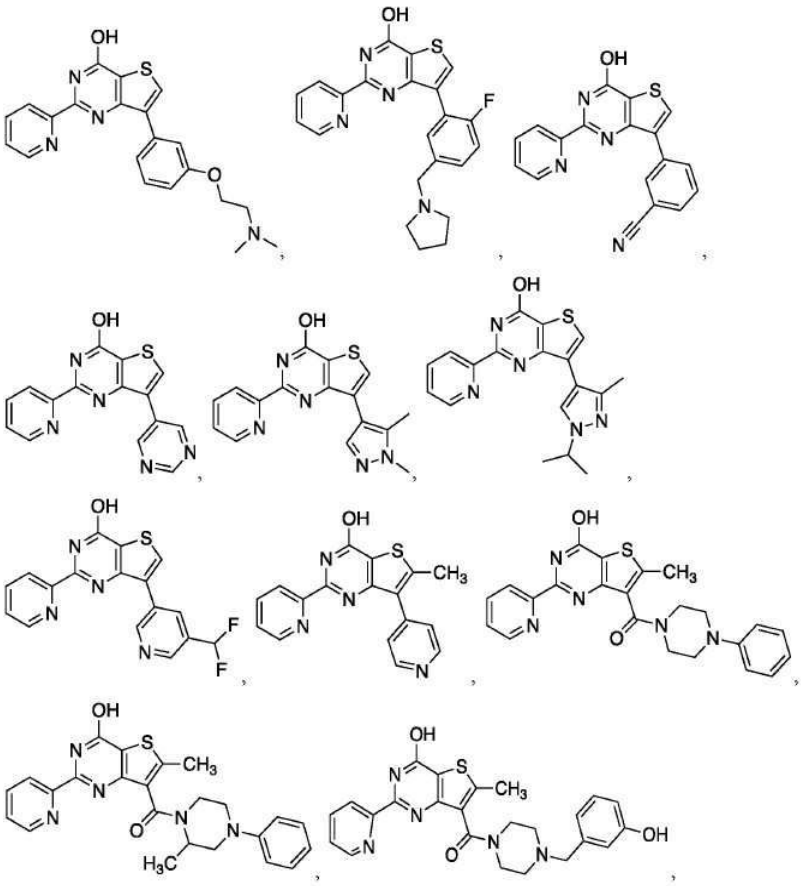
[1486] R^{9b1}은 Br, 

[1487] 

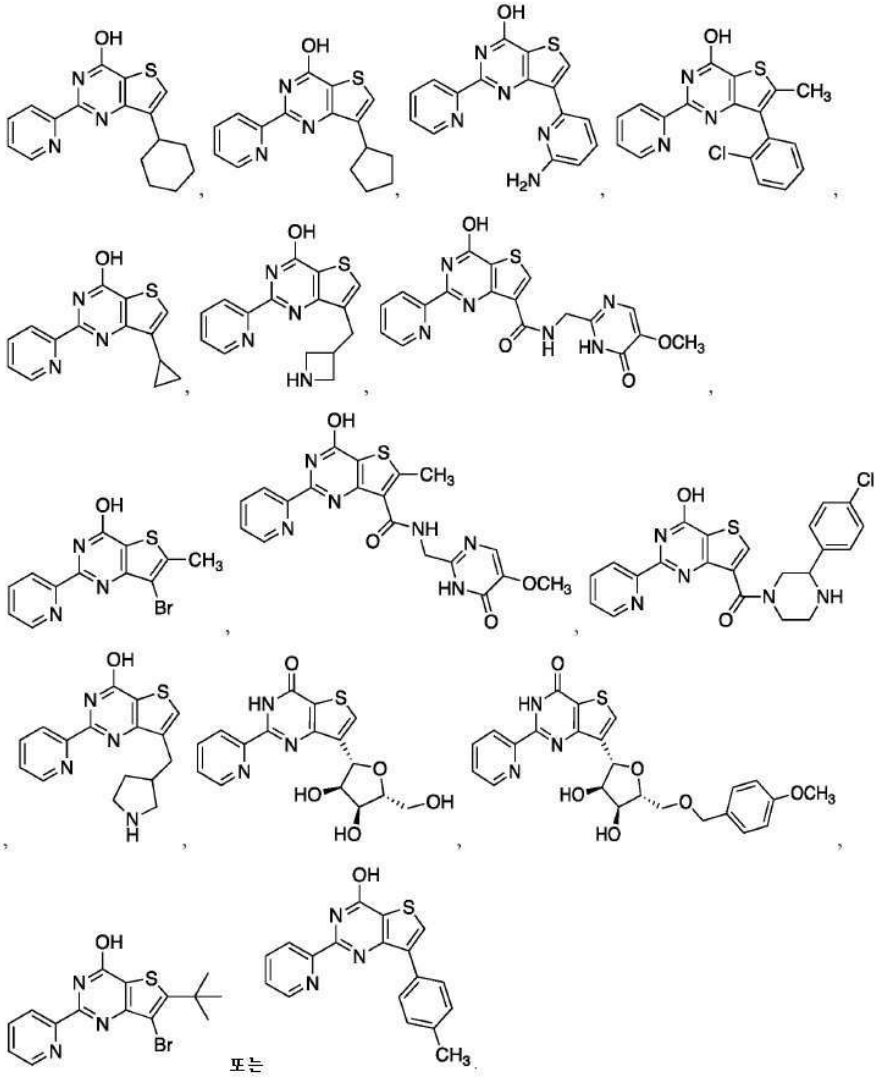
[1488] 인, 화합물이다.

[1489] 일 실시형태에서, 화학식 VIb1의 화합물은 하기이다:

[1490] 



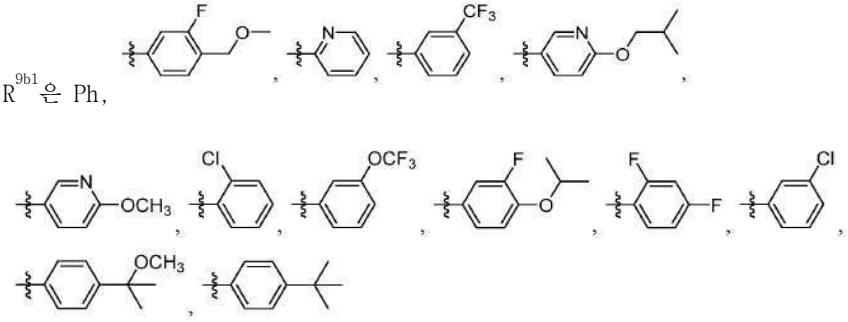
[1491]

[1492] 

[1493] 화학식 VIb1의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIb1의 화합물은,

[1494] R^{1b1}은 N-메틸-이미다졸릴 또는 피리미딘일이고;

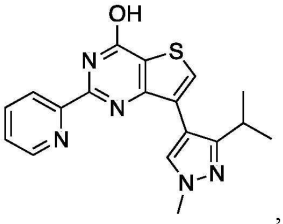
[1495] R^{8b1}은 H 또는 CH_3이며;

[1496] R^{9b1}은 Ph, 

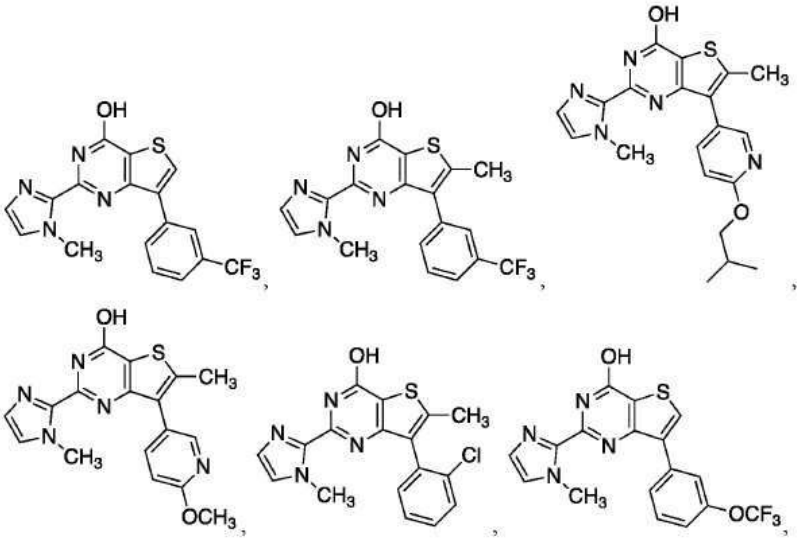
[1497]

[1498] 인, 화합물이다.

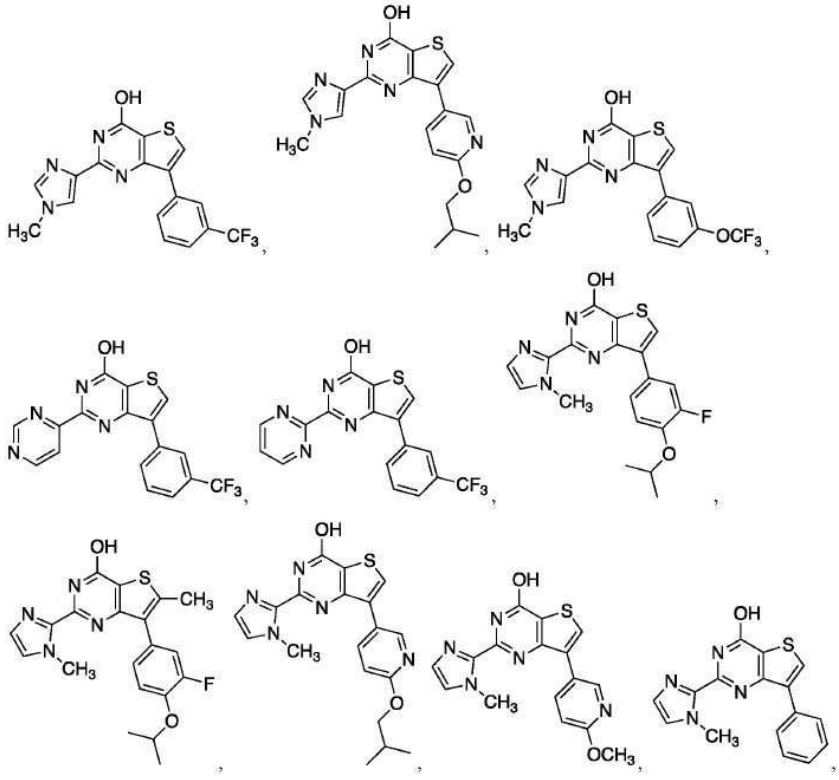
[1499] 일 실시형태에서, 화학식 VIb1의 화합물은 하기이다:



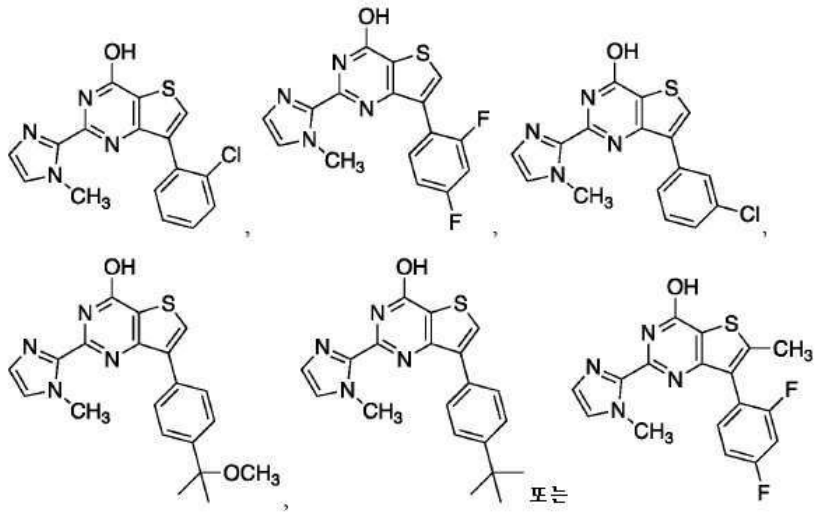
[1500]



[1501]

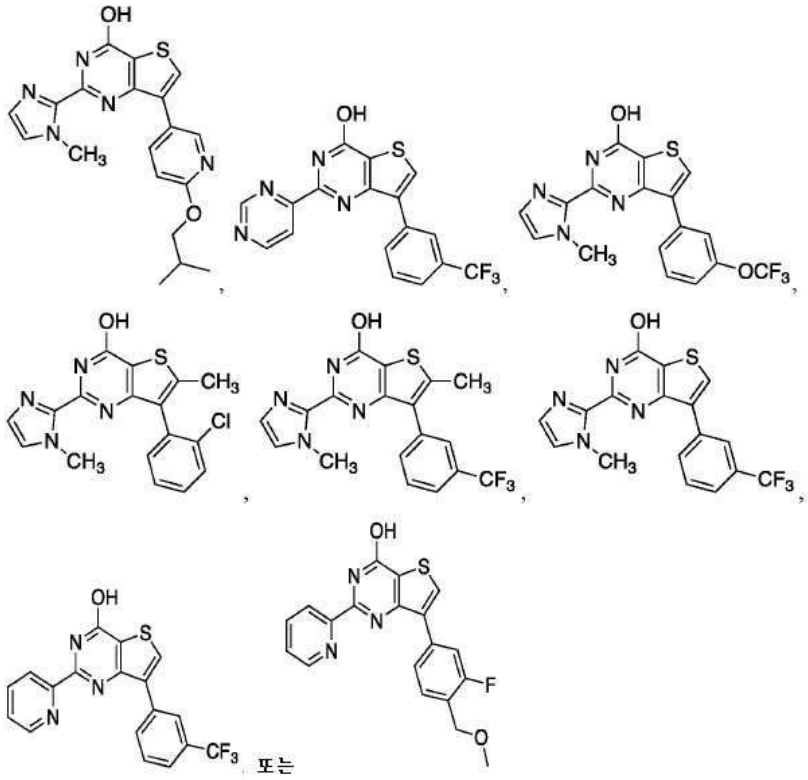


[1502]

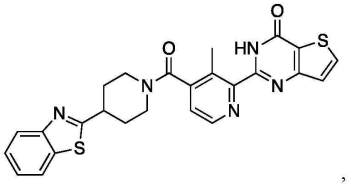
[1503] 

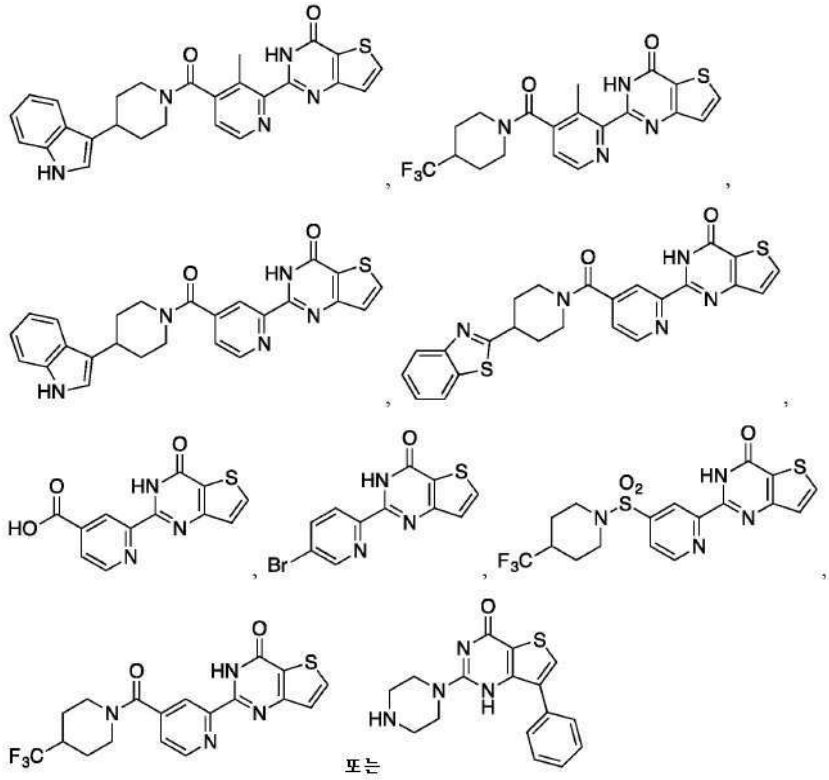
[1504] 화학식 VIb1의 일부 실시형태에서, R^{1b1}은 피리딜, 이미다졸릴, N-메틸-2-이미다졸릴, N-메틸-4-이미다졸릴(imdidazolyl), 2-피리미딘일 또는 4-피리미딘일이다.

[1505] 일 실시형태에서, 화학식 VIb1의 화합물은 하기이다:

[1506] 

[1507] 일 실시형태에서, 화학식 VIb1의 화합물이 선택되되, 단 화합물은 하기가 아니다:

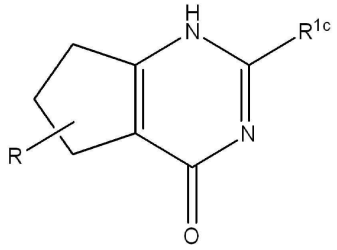
[1508] 

[1509] 

[1510] 일 실시형태에서, 화학식 VIb1의 화합물이 선택되되, 단 R^{9b1}이 아릴이고, R^{8b1}이 H이면, R^{1b1}은 포화 복소환식기가 아니다.

[1511] 화학식 VIb1의 일부 실시형태에서, R^{1b1}은 이미다졸릴이다.

[1512] 또 다른 실시형태에서, 화학식 VI의 화합물은 하기 화학식 VIc의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[1513] 

[1514] 화학식 VIc

[1515] 식 중, R^{1c}는 아릴 또는 헤테로아릴이며;

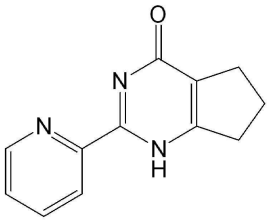
[1516] R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택된 0 내지 6개의 치환체로 이루어질 수 있다.

[1517] 화학식 VIc의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIc의 화합물은,

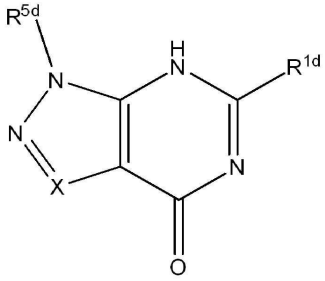
[1518] R^{1c}은 피리딘일이고;

[1519] R은 H인, 화합물이다.

[1520] 일 실시형태에서, 화학식 VIc의 화합물은

[1521]  이다.

[1522] 또 다른 실시형태에서, 화학식 VI의 화합물은 하기 화학식 VId의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[1523] 

[1524] 화학식 VId

[1525] 식 중, R^{1d}는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[1526] R^{5d}는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[1527] X는 CH 또는 N이다.

[1528] 화학식 VId의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VId의 화합물은,

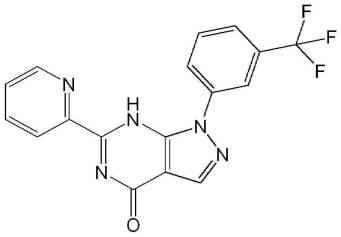
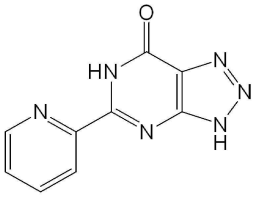
[1529] R^{1d}는 피리딘일이고;

[1530] R^{5d}는 수소 또는 페닐이며,

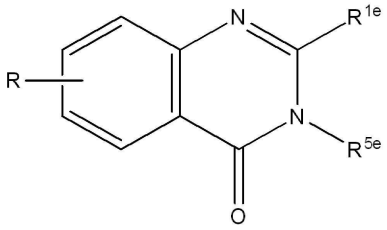
[1531] 여기서 페닐은 CF_3로 치환되고;

[1532] X는 CH 또는 N인, 화합물이다.

[1533] 일 실시형태에서, 화학식 VId의 화합물은

[1534]  또는  이다.

[1535] 또 다른 실시형태에서, 화학식 VI의 화합물은 하기 화학식 VIe의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[1536] 

[1537] 화학식 VIe

[1538] 식 중, R^{1e}는 $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 또는 NR^6R^7이고;

[1539] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[1540] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[1541] R^{5e}는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[1542] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

[1543] p는 0 내지 2이며; 그리고

[1544] R은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 또는 NR^6R^7로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환체로 이루어질 수 있다.

[1545] 화학식 VIe의 또 다른 실시형태에서,

[1546] R^{1e}는 헤테로아릴, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 또는 NR^6R^7이고;

[1547] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[1548] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

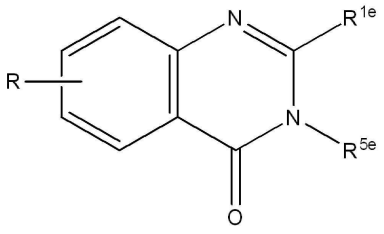
[1549] R^{5e}는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[1550] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

[1551] p는 0 내지 2이며; 그리고

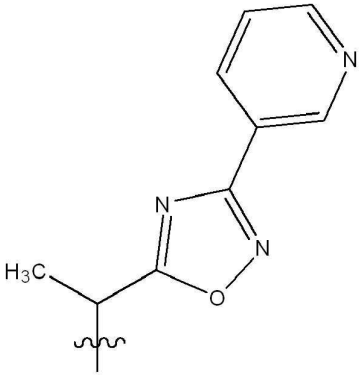
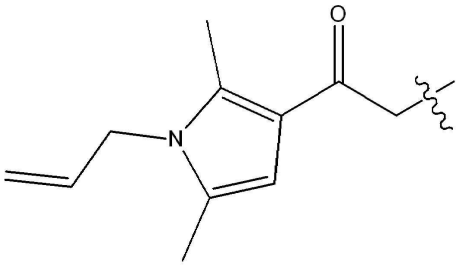
[1552] R은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 또는 NR^6R^7로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환체로 이루어질 수 있다.

[1553] 또 다른 실시형태에서, 화학식 VI의 화합물은 하기 화학식 VIe의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[1554] 

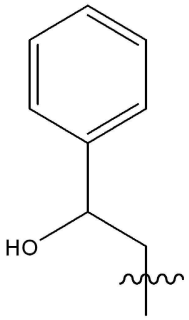
[1555] 화학식 VIe

[1556] 식 중, R^{1e}는 $S(O)_pR^4$ 또는 NR^6R^7이고;

[1557] R^4는  또는  이며;

[1558] R^{5e}는 H, 메톡시에틸 또는 $CH_3OCH_2(CH_3)CH$-이며;

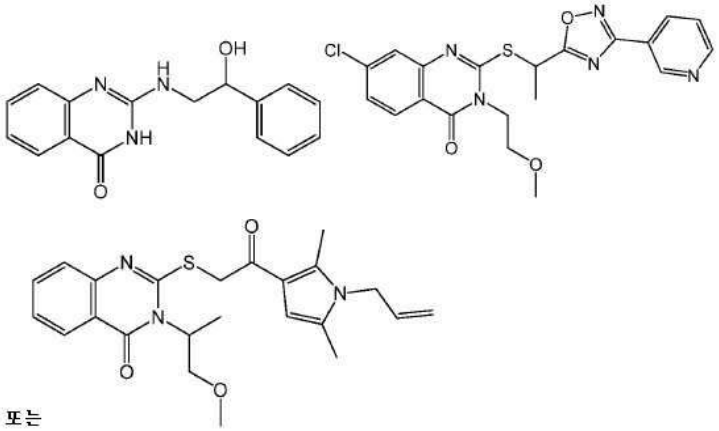
[1559] R^6 및 R^7은 수소 또는 하기에 도시된 바와 같은 것으로부터 독립적으로 선택되고:

[1560]  ;

[1561] p는 0이고; 그리고

[1562] R은 H 또는 할로겐이다.

[1563] 일 실시형태에서, 화학식 VIe의 화합물은 하기이다:

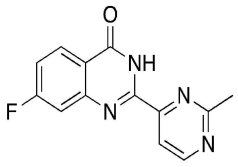
[1564] 
또는 .

[1565] 일 실시형태에서, 화학식 VIe의 화합물은,

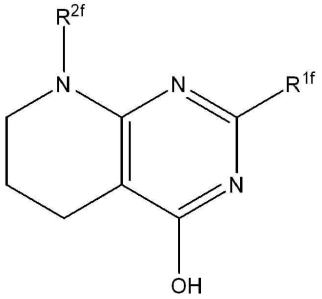
[1566] R^{1e}는 헤테로아릴이고;

[1567] R은 H, 플루오로, 브로모, 클로로 또는 아이오도인, 화합물이다.

[1568] 일 실시형태에서, 화학식 VIe의 화합물은,

[1569]  이다.

[1570] 또 다른 실시형태에서, 화학식 VI의 화합물은 하기 화학식 VIf의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[1571] 

[1572] 화학식 VIf

[1573] 식 중, R^{1f}는 아릴 또는 헤테로아릴이며;

[1574] R^{2f}는 H, -C(O)R, -C(O)OR, $-S(O)_2R$, -S(O)R 또는 알킬이고,

[1575] 여기서 R은 아릴, 헤테로아릴 또는 알킬이다.

[1576] 화학식 VIf의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIf의 화합물은,

[1577] R^{1f}는 2-피리딜이고;

[1578] R^{2f}는 -C(O)R, -C(O)OR 또는 SO_2R이며,

[1579] 여기서 R은 아릴, 헤테로아릴 또는 알킬인, 화합물이다.

[1580] 화학식 VIf의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIf의 화합물은,

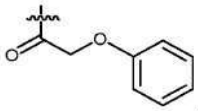
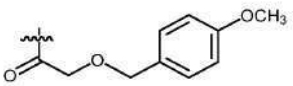
[1581] R^{1f}는 2-피리딜이고;

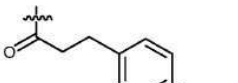
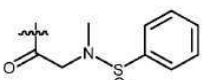
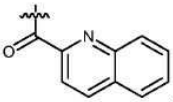
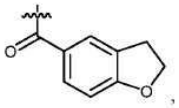
[1582] R^{2f}는 -C(O)R이며,

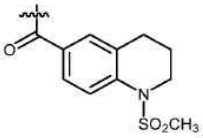
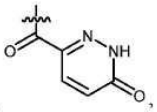
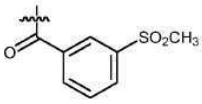
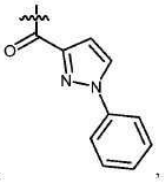
[1583] 여기서 R은 아릴, 헤테로아릴 또는 알킬인, 화합물이다.

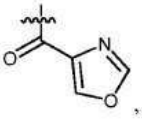
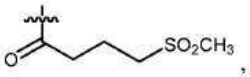
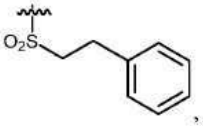
[1584] 화학식 VIf의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIf의 화합물은,

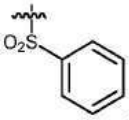
[1585] R^{1f}는 피리딘일이고;

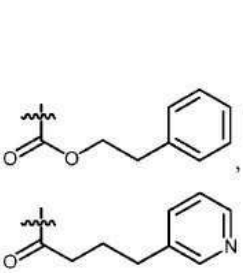
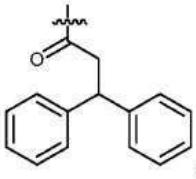
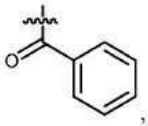
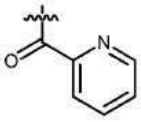
[1586] R^{2f}는 H,  ,  ,

[1587]  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

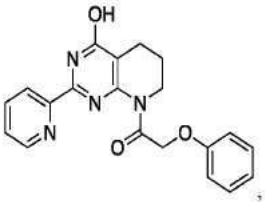
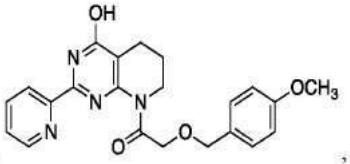
,  ,  ,  ,

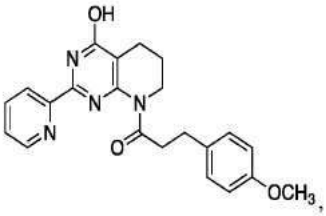
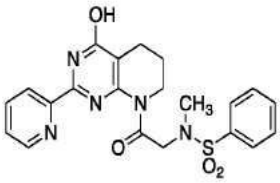
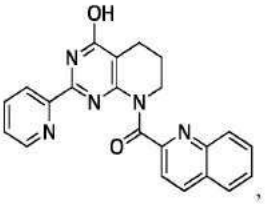
 ,

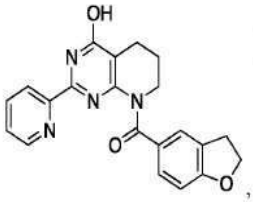
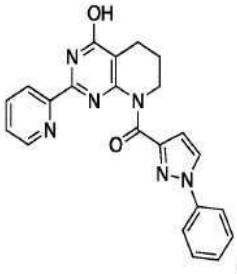
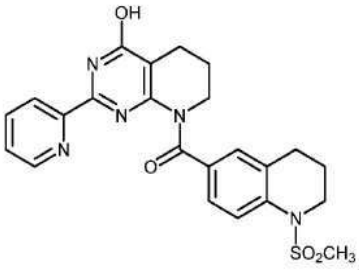
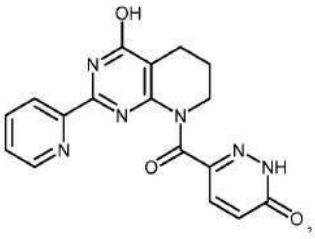
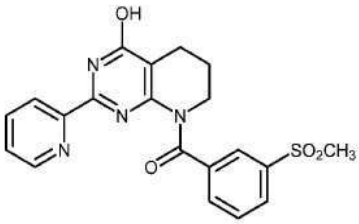
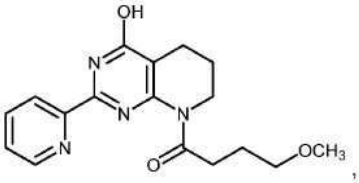
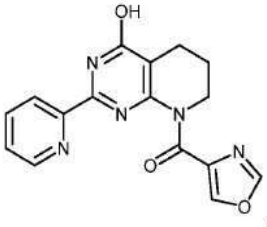
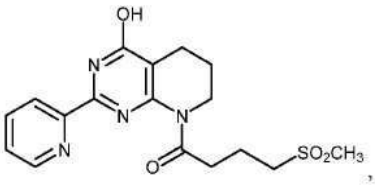
[1588]  ,  ,  ,  또는

[1589] , 인 화합물이다.

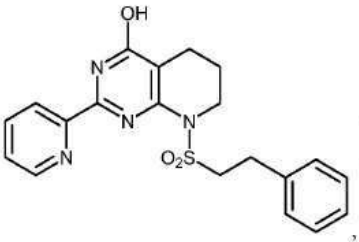
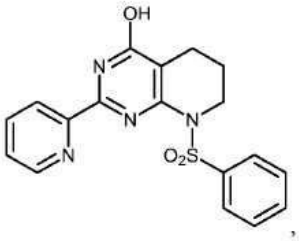
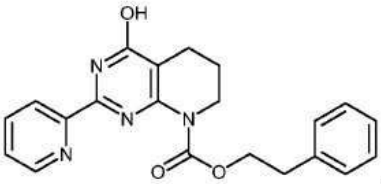
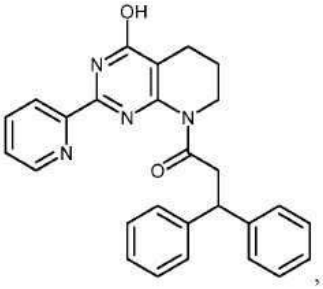
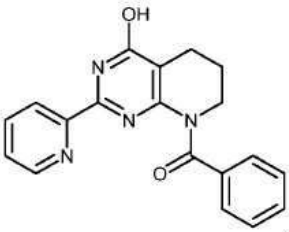
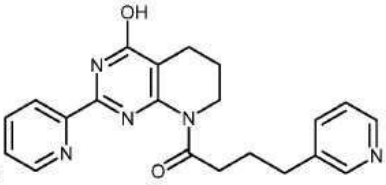
[1590] 일 실시형태에서, 화학식 VIf의 화합물은 하기이다:

[1591]  ,  ,

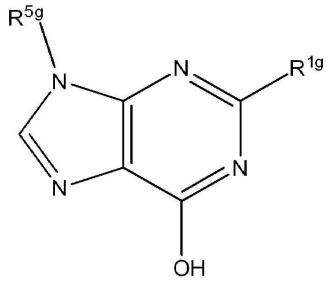
 ,  ,  ,


,

,

,

,

,

,

,

,

[1592]

[1593]  ,  ,  ,  ,  , , 또는  .

[1594] 또 다른 실시형태에서, 화학식 VI의 화합물은 하기 화학식 VIg의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[1595] 

[1596] 화학식 VIg

[1597] 식 중, R^{1g}는 아릴 또는 헤테로아릴이고; 그리고

[1598] R^{5g}는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이이다.

[1599] 화학식 VIg의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIg의 화합물은,

[1600] R^{1g}는 2-피리딜이고;

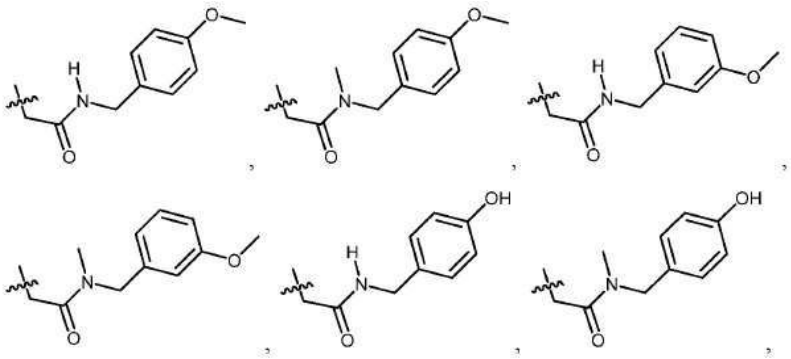
[1601] R^{5g}는 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, $CH_2C(O)R$이고, 여기서 R은 NH_2, NH알킬, N(알킬)$_2$, 피페리딘, OH 또는 O알킬인, 화합물이다.

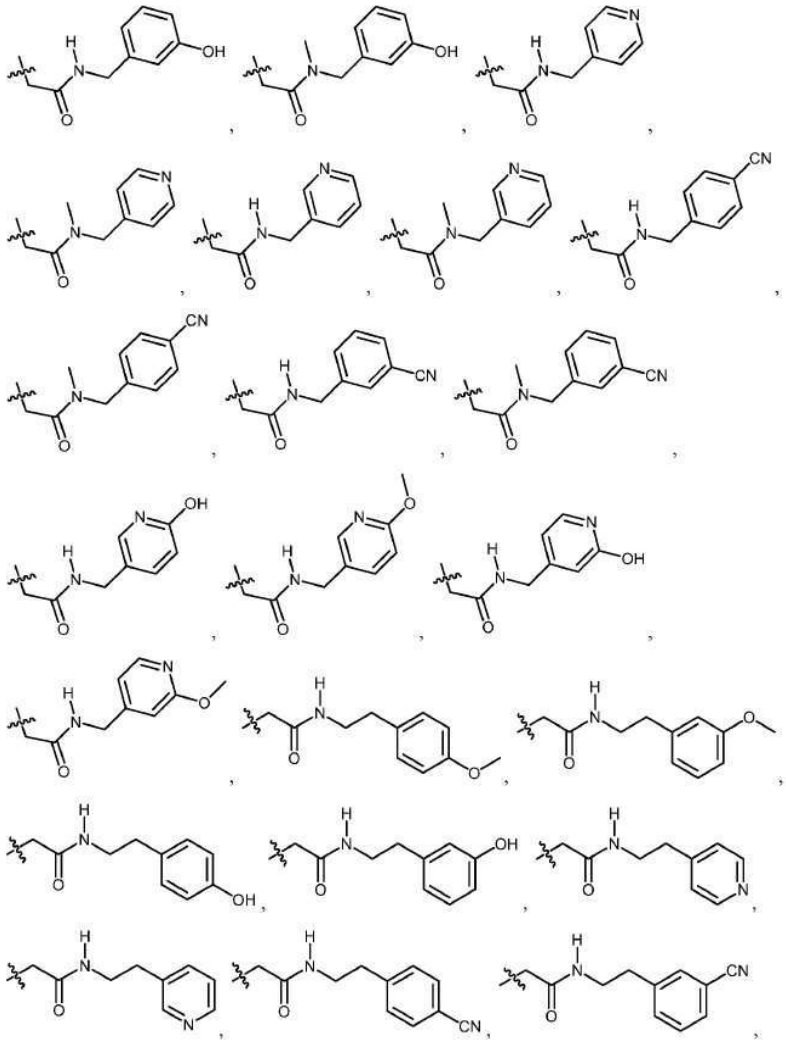
[1602] 화학식 VIg의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIg의 화합물은,

[1603] R^{1g}는 피리딘일이고;

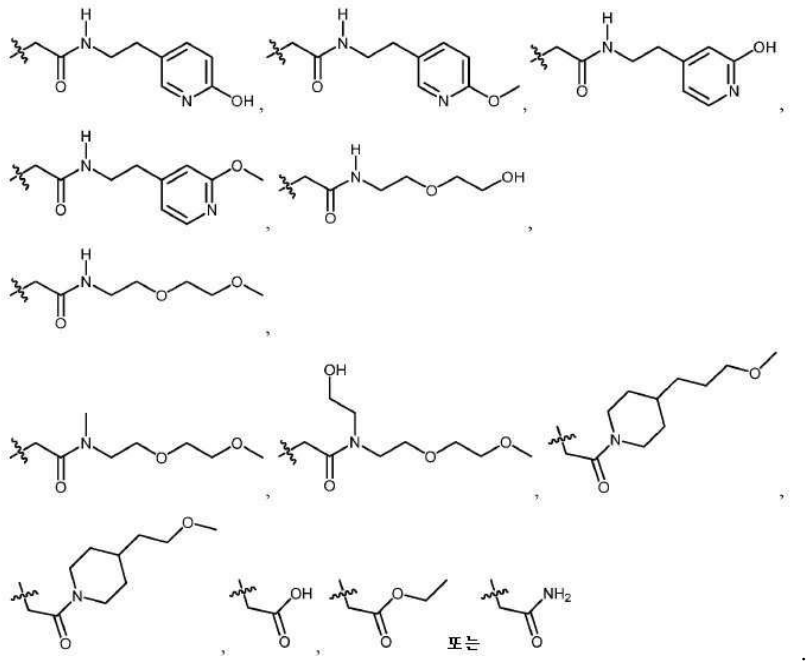
[1604] R^{5g}는 수소, 페닐, 피리딜 또는 하기인, 화합물이다:

[1605]

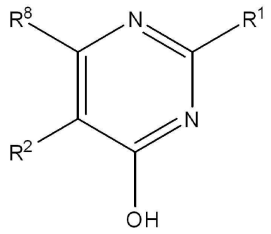




[1606]

[1607] 

[1608] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 조성물 및 방법에 사용하기 위한 화합물은 하기 화학식 VII 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[1609] 

[1610] 화학식 VII

[1611] 식 중, R^1, R^2 및 R^8은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1612] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[1613] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[1614] R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[1615] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

[1616] p는 0 내지 2이다.

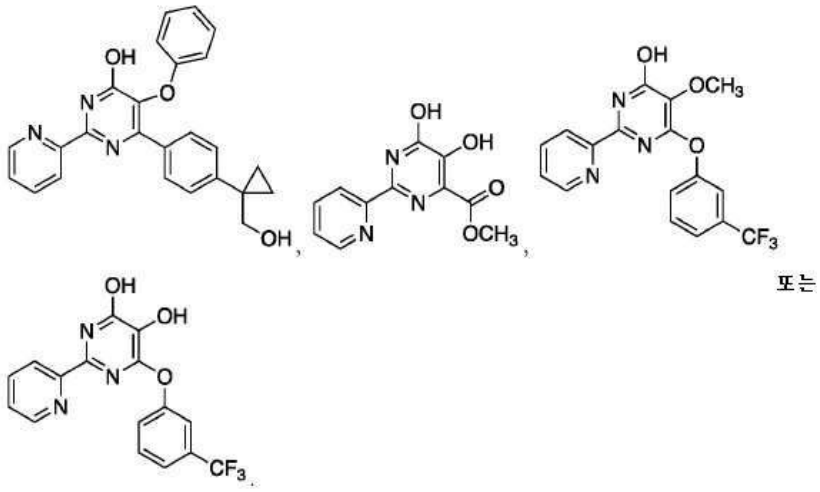
[1617] 화학식 VII의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VII의 화합물은,

[1618] R^{1a}는 피리딘일이고;

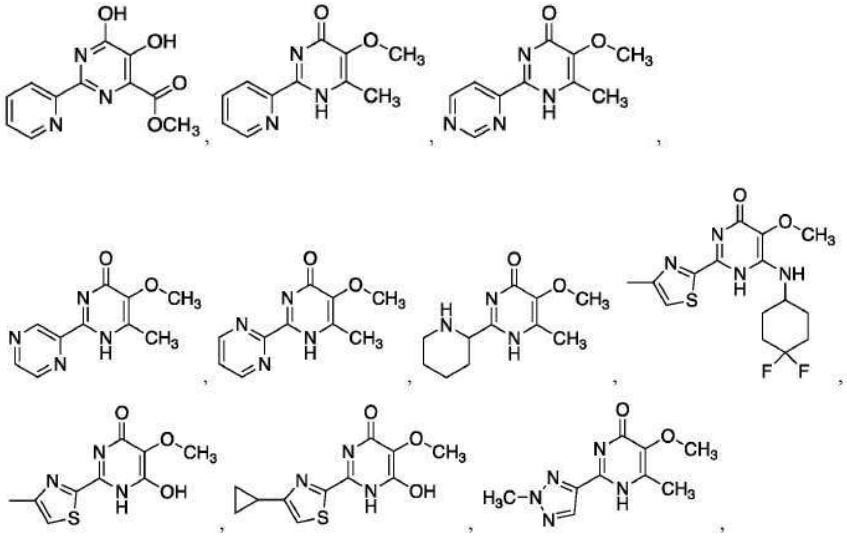
[1619] R^{2a}는 -O아릴, O알킬 또는 -OH이며;

[1620] R^{8a}는 O아릴, COO알킬 또는 비치환된 또는 치환된 아릴인, 화합물이다.

[1621] 일 실시형태에서, 화학식 VII의 화합물은 하기이다:

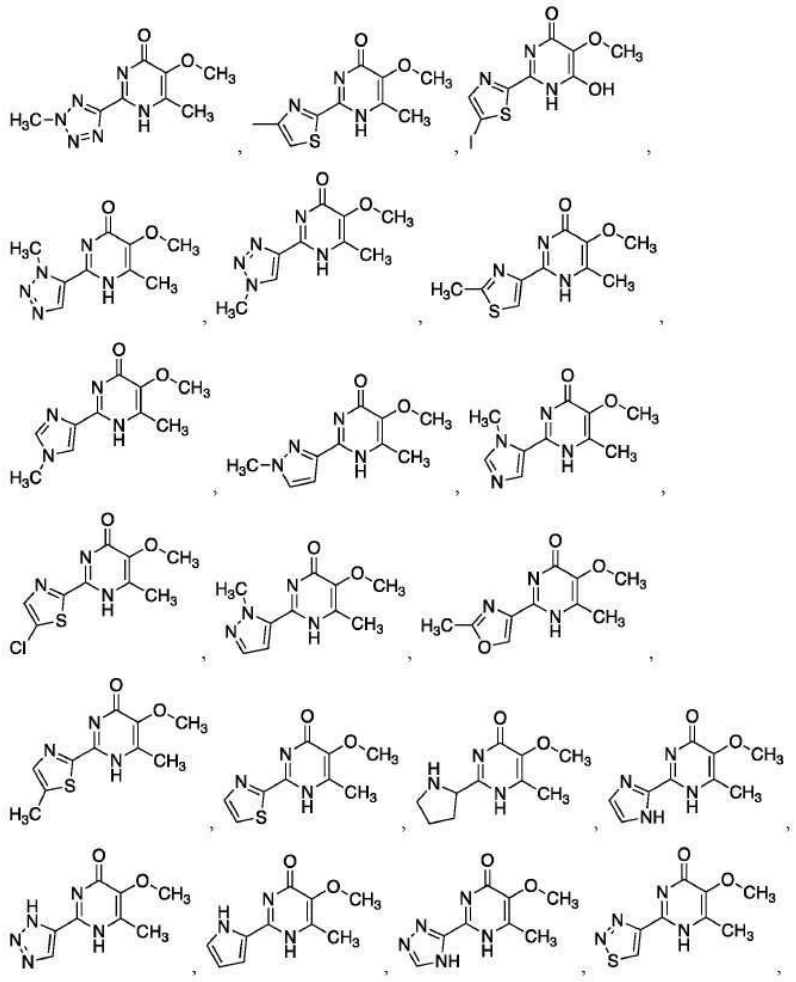
[1622] 

[1623] 일 실시형태에서, 화학식 VII의 화합물이 선택되되, 단 화합물은 하기가 아니다:

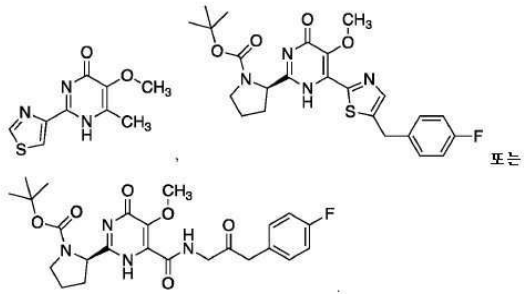
[1624] 

[1625]

[1626]



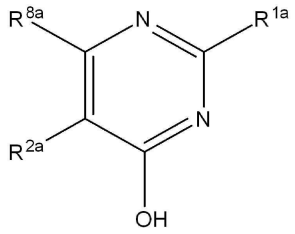
[1627]



또는

[1628] 또 다른 실시형태에서, 화학식 VII의 화합물은 화학식 VIIa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[1629]



[1630] 화학식 VIIa

[1631] 식 중, R^{1a}는 알킬, 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[1632] R^{2a}는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3,

$C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7이며;

[1633] R^{8a}는 H 또는 알킬이고;

[1634] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[1635] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[1636] R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[1637] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

[1638] p는 0 내지 2이다.

[1639] 화학식 VIIa의 또 다른 실시형태에서,

[1640] R^{1a}는 $CH_2NR^6R^7$이고;

[1641] R^{2a}는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7이며;

[1642] R^{8a}는 H 또는 알킬이고;

[1643] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

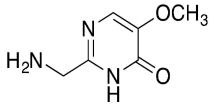
[1644] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[1645] R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[1646] R^6 및 R^7는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

[1647] p는 0 내지 2이다.

[1648] 화학식 VIIa의 일 실시형태에서, 화학식 VIIa의 화합물은,

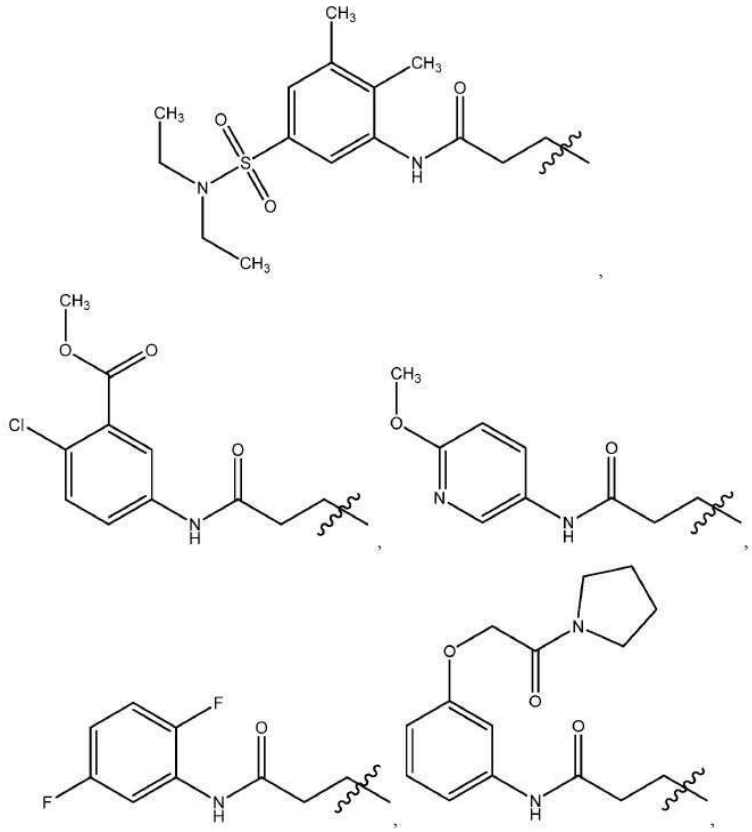
[1649]  또는 이의 HCl 염이다.

[1650] 화학식 VIIa의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIIa의 화합물은,

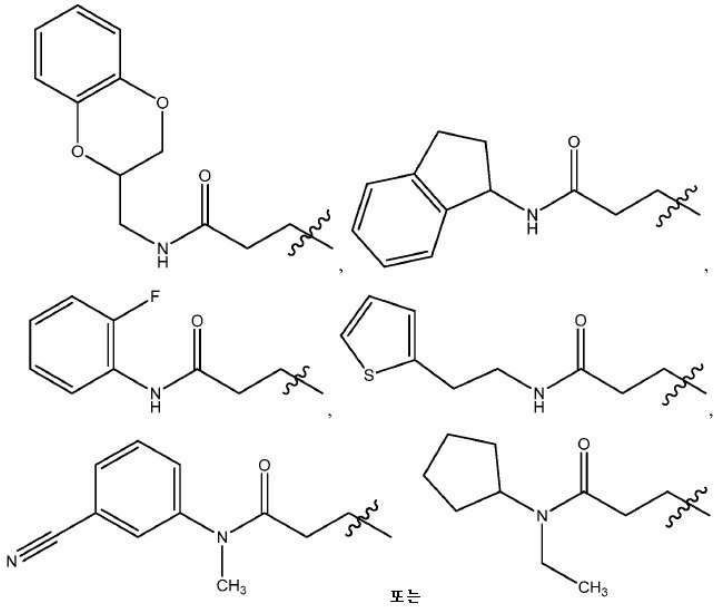
[1651] R^{1a}는 피리딘일이고;

[1652] R^{2a}는 하기 중 하나로부터 선택되며:

[1653]



[1654]



또는

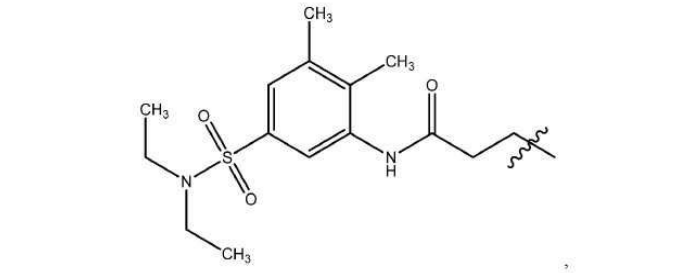
[1655] R^{8a}는 메틸인, 화합물이다.

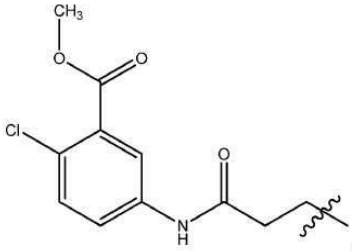
[1656] 화학식 VIIa의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIIa의 화합물은,

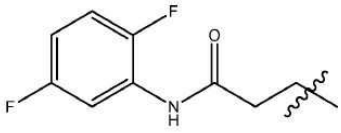
[1657] R^{1a}는 피리딘일이고;

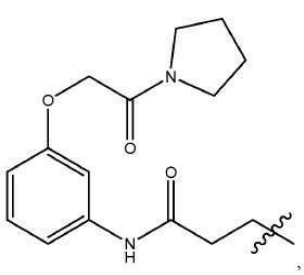
[1658] R^{2a}는 하기 중 하나로부터 선택되며:

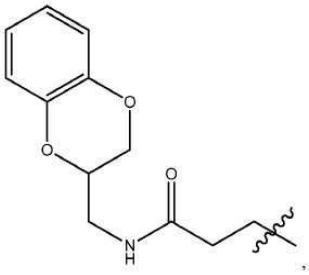
[1659]

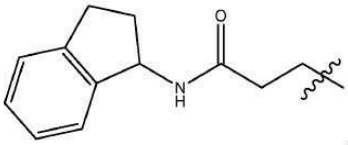


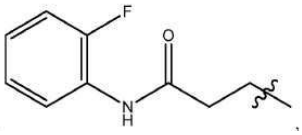


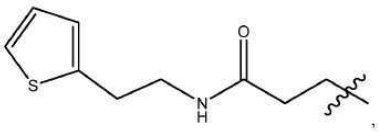


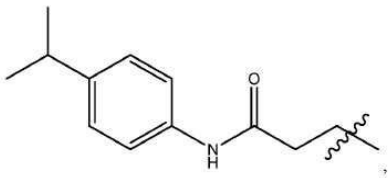




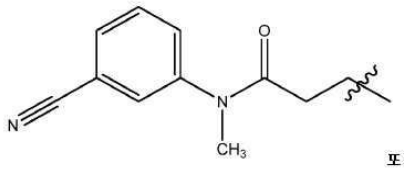




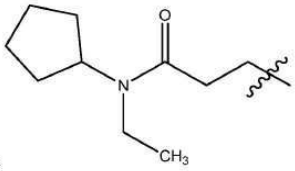




[1660]

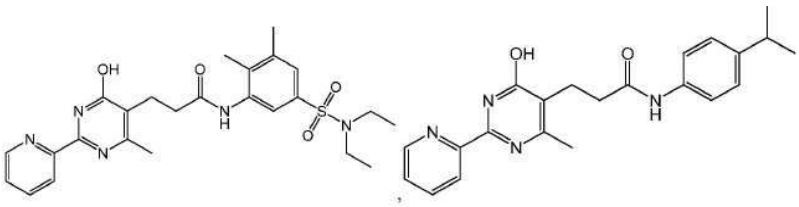


또는

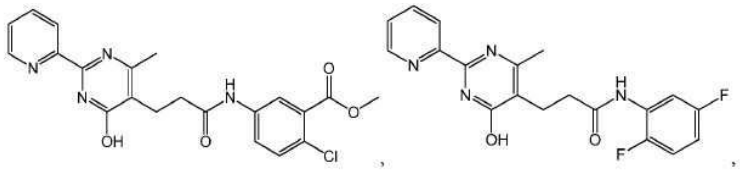


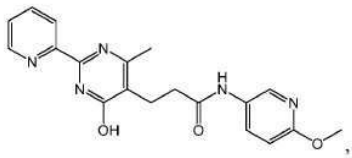
[1661] R^{8a}은 메틸인, 화합물이다.

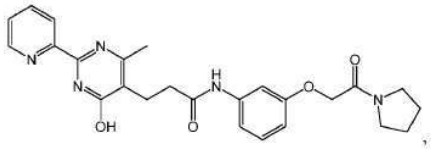
[1662] 일 실시형태에서, 화학식 VIIa의 화합물은 하기이다:

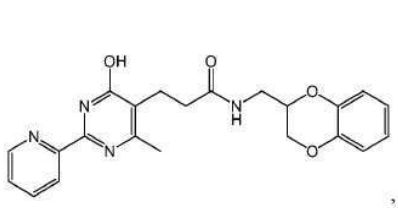


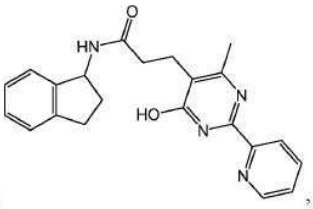
[1663]

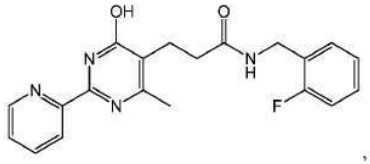


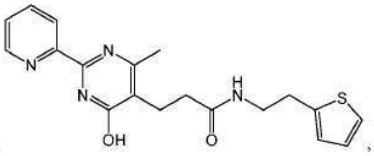


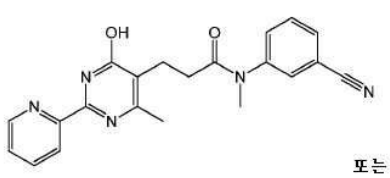




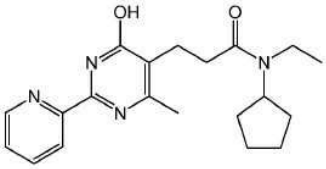








또는



[1664]

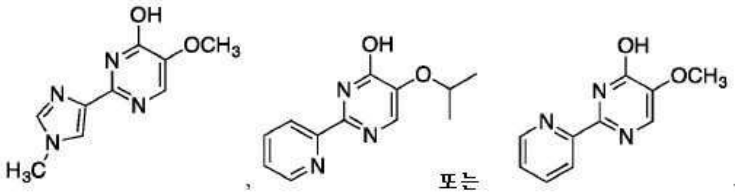
[1665] 화학식 VIIa의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIIa의 화합물은,

[1666] R^{1a}는 피리딘일 또는 이미다졸릴이고;

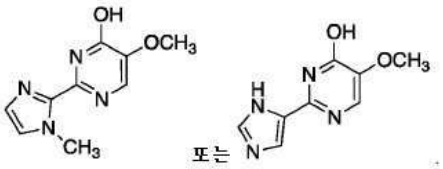
[1667] R^{2a}는 -O알킬이며;

[1668] R^{8a}는 H 또는 알킬인, 화합물이다.

[1669] 일 실시형태에서, 화학식 VIIa의 화합물은 하기이다:

[1670] 

[1671] 일 실시형태에서, 화학식 VIIa의 화합물은 하기이다:

[1672] 

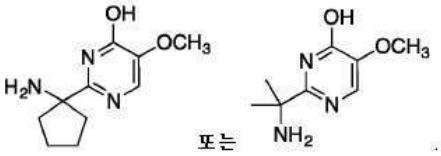
[1673] 화학식 VIIa의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIIa의 화합물은,

[1674] R^{1a}는 아미노알킬 또는 아미노사이클로알킬이고;

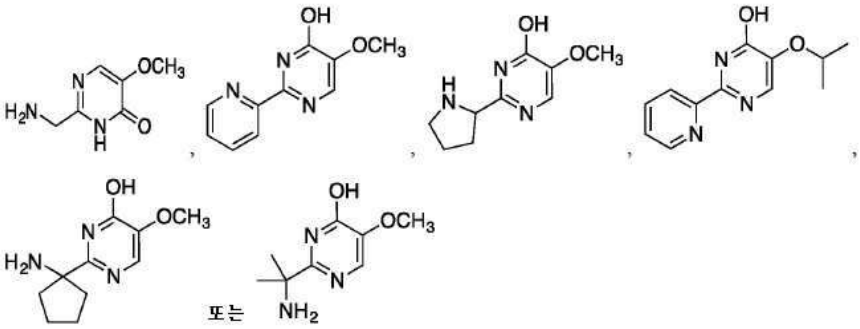
[1675] R^{2a}는 -O알킬이며;

[1676] R^{8a}는 H 또는 알킬인, 화합물이다.

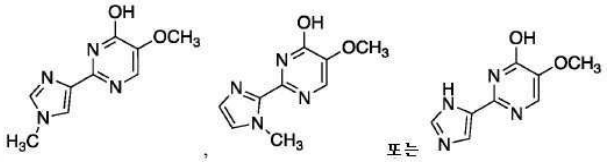
[1677] 일 실시형태에서, 화학식 VIIa의 화합물은 하기이다:

[1678] 

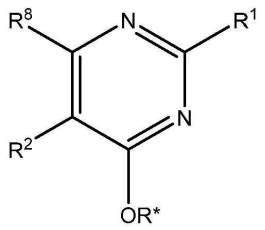
[1679] 일 실시형태에서, 화학식 VIIa의 화합물이 선택되되, 단 화합물은 하기가 아니다:

[1680] 

[1681] 일 실시형태에서, 화학식 VIIa의 화합물이 선택되되, 단 화합물은 하기가 아니다:

[1682] 

[1683] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 조성물 및 방법에 사용하기 위한 화합물은 하기 화학식 VIIt 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[1684] 

[1685] 화학식 VIIt

[1686] 식 중, R^1, R^2 및 R^8은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1687] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[1688] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

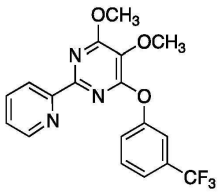
[1689] R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

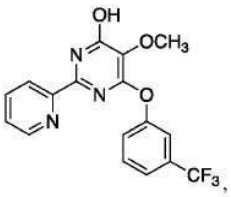
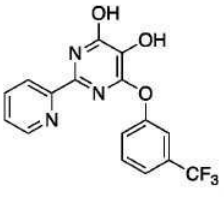
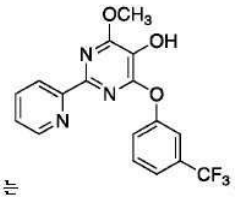
[1690] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

[1691] R*은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며,

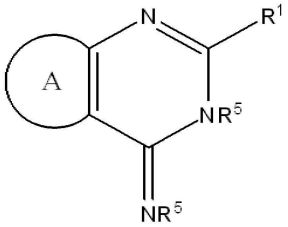
[1692] p는 0 내지 2이다.

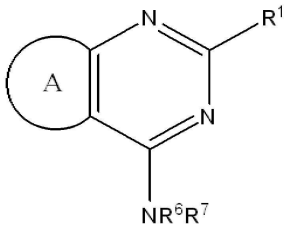
[1693] 일 실시형태에서, 화학식 VIIt의 화합물은 하기이다:

[1694] 

[1695]  ,  또는  .

[1696] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 조성물 및 방법에 사용하기 위한 화합물은 하기 화학식 VIIIa 또는 화학식 VIIIb 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[1697] 



[1698] 화학식 VIIIa 화학식 VIIIb

[1699] 식 중, R^1은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1700] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[1701] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

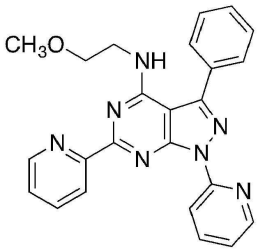
[1702] 각각의 R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐로부터 선택되며;

[1703] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

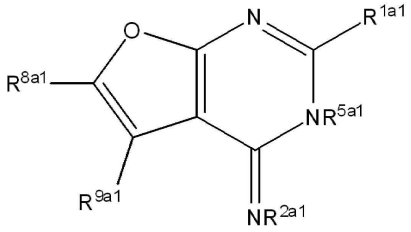
[1704] p는 0 내지 2이며; 그리고

[1705] A는 치환된 또는 비치환된 5 또는 6원의 아릴, 헤테로아릴, 탄소환식 또는 복소환식 고리이다.

[1706] 화학식 VIIIa의 일 실시형태에서, A는 피라졸 고리이다.

[1707] 일 실시형태에서, 화학식 VIIIa의 화합물은  이다.

[1708] 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIIIa의 화합물은 화학식 VIIIa1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[1709] 

[1710] 화학식 VIIIa1

[1711] 식 중, R^{1a1}은 H, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[1712] R^{2a1}은 H, 알킬, 알콕시 또는 아릴옥시이며;

[1713] R^{8a1}는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 또는 NR^6R^7이고;

[1714] R^{9a1}는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 또는 NR^6R^7이며;

[1715] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[1716] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[1717] R^{5a1}은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐로부터 선택되며;

[1718] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

[1719] p는 0 내지 2이다.

[1720] 화학식 VIIIa1의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIIIa1의 화합물은,

[1721] R^{1a1}는 H이고;

[1722] R^{2a1}은 H이며;

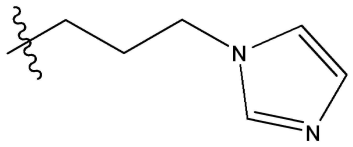
[1723] R^{8a1}은 페닐이고,

[1724] 여기서 페닐은 메톡시로 치환되고;

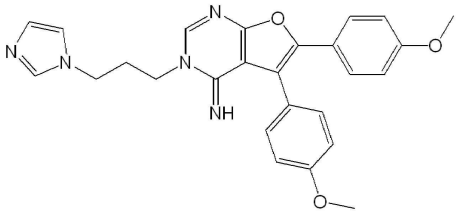
[1725] R^{9a1}은 페닐이며,

[1726] 여기서 페닐은 메톡시로 치환되고;

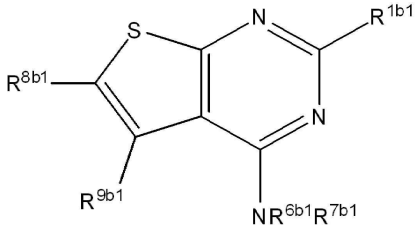
[1727] R^{5a1}은 하기에 도시된 바와 같은, 화합물이다:

[1728] 
.

[1729] 일 실시형태에서, 화학식 VIIIa1의 화합물은

[1730]  이다.

[1731] 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIIIb1의 화합물은 화학식 VIIIb1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[1732] 

[1733] 화학식 VIIIb1

[1734] 식 중, R^{1b1}은 H, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[1735] R^{8b1}은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 또는 NR^6R^7이고;

[1736] R^{9b1}은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 또는 NR^6R^7이고;

[1737] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[1738] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[1739] 각각의 R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐로부터 선택되며;

[1740] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

[1741] R^{6b1} 및 R^{7b1}은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^{6b1}과 R^{7b1}은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

[1742] p는 0 내지 2이다.

[1743] 화학식 VIIIb1의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIIIb1의 화합물은,

[1744] R^{1b1}은 2-피리딜이고;

[1745] R^{8b1}은 H, 메틸 또는 페닐이며;

[1746] R^{9b1}은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 치환된 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 또는 NR^6R^7이고;

[1747] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[1748] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[1749] 각각의 R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐로부터 선택되며;

[1750] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

[1751] R^{6b1} 및 R^{7b1}은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^{6b1}과 R^{7b1}은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

[1752] 여기서 $NR^{6b1}R^{7b1}$은 NHMe, NHEt, NH*n*-Pr, NH벤질 또는 NH-2-펜에틸이 아니고; 그리고

[1753] 여기서 R^{8b1} 및 R^{9b1} 둘 다가 수소인 경우 $NR^{6b1}R^{7b1}$은 모르폴린이 아니고; 그리고

[1754] p는 0 내지 2인, 화합물이다.

[1755] 화학식 VIIIb1의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIIIb1의 화합물은,

[1756] R^{1b1}은 2-피리딜이고;

[1757] R^{8b1}은 H이며;

[1758] R^{9b1}은 치환된 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, $C(O)NR^6R^7$이고;

[1759] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

[1760] R^{6b1} 및 R^{7b1}은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^{6b1}과 R^{7b1}은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

[1761] 여기서 $NR^{6b1}R^{7b1}$은 NHMe, NHEt, NH*n*-Pr, $NHCH_2CH_2OH$, 페닐 고리 상에서 선택적으로 치환된 NH벤질 또는 페닐 고리 상에서 선택적으로 치환된 NH-2-펜에틸이고;

[1762] 여기서 R^{8b1} 및 R^{9b1} 둘 다가 수소인 경우 $NR^{6b1}R^{7b1}$은 모르폴린이 아닌, 화합물이다.

[1763] 화학식 VIIIb1의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIIIb1의 화합물은,

[1764] R^{1b1}은 H, 메틸 또는 피리딘일이고;

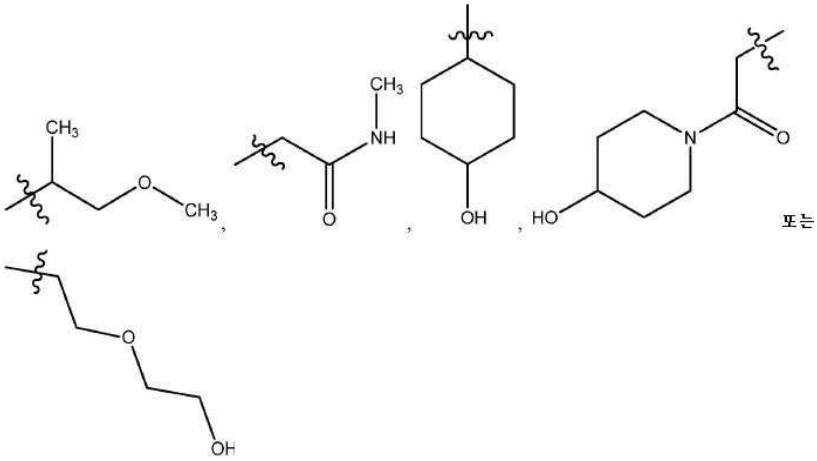
[1765] R^{8b1}은 H 또는 메틸이며;

[1766] R^{9b1}은 H 또는 페닐이고,

[1767] 여기서 페닐은 메톡시로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환되고,

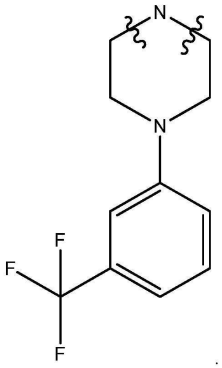
[1768] 각각의 R^{5}는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐로부터 선택되며;

[1769] R^{6b1} 및 R^{7b1}은 H, 메틸, 하이드록시프로필, 메톡시프로필, 하이드록시에틸, 모르폴린일에틸, 퓨란일메틸 또는 하기 중 하나로부터 독립적으로 선택되거나:

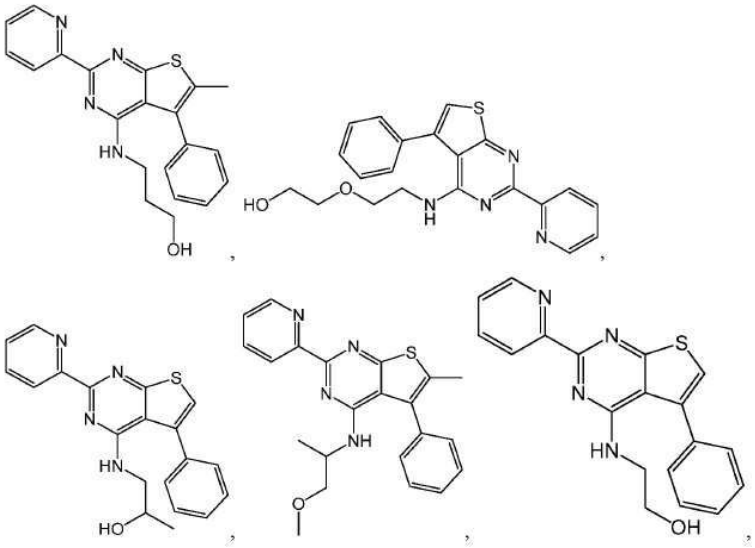


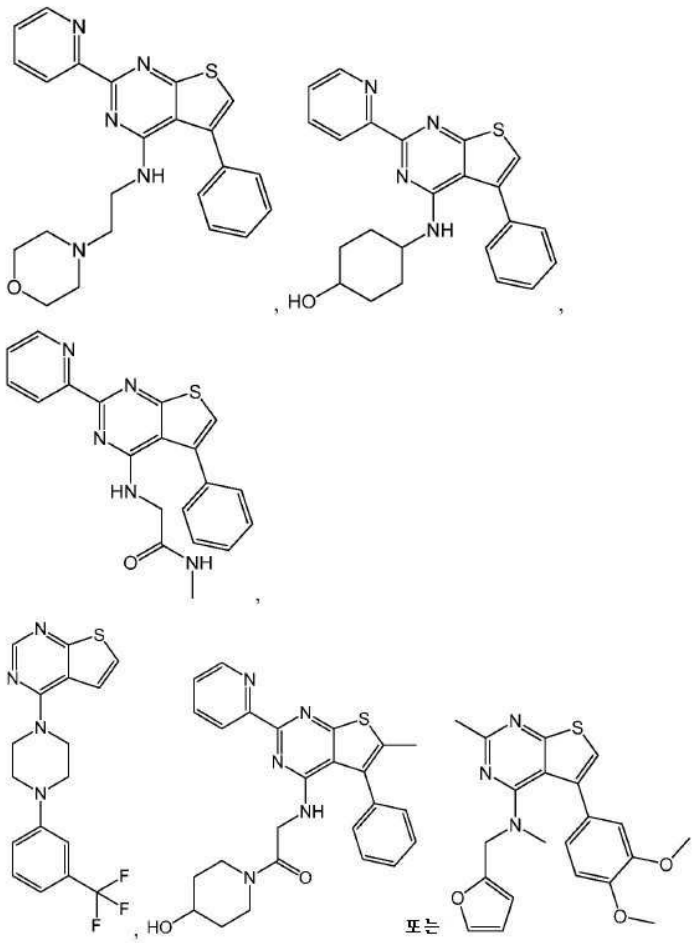
[1770] ; 또는

[1771] R^{6b1}과 R^{7b1}은 합쳐져서 하기에 도시된 바와 같은, 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하는, 화합물이다:

[1772] 

[1773] 일 실시형태에서, 화학식 VIIIb1의 화합물은 하기이다:

[1774] 

[1775] 

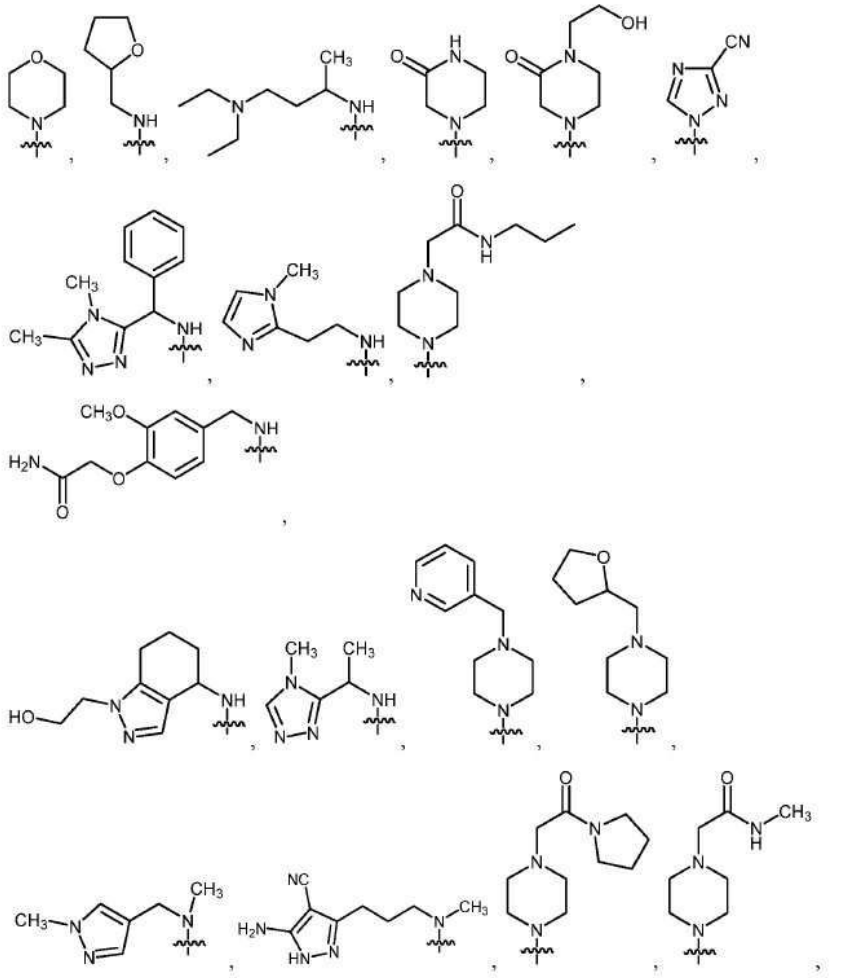
[1776] 화학식 VIIIb1의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIIIb1의 화합물은,

[1777] R^{1b1}은 피리딘일이고;

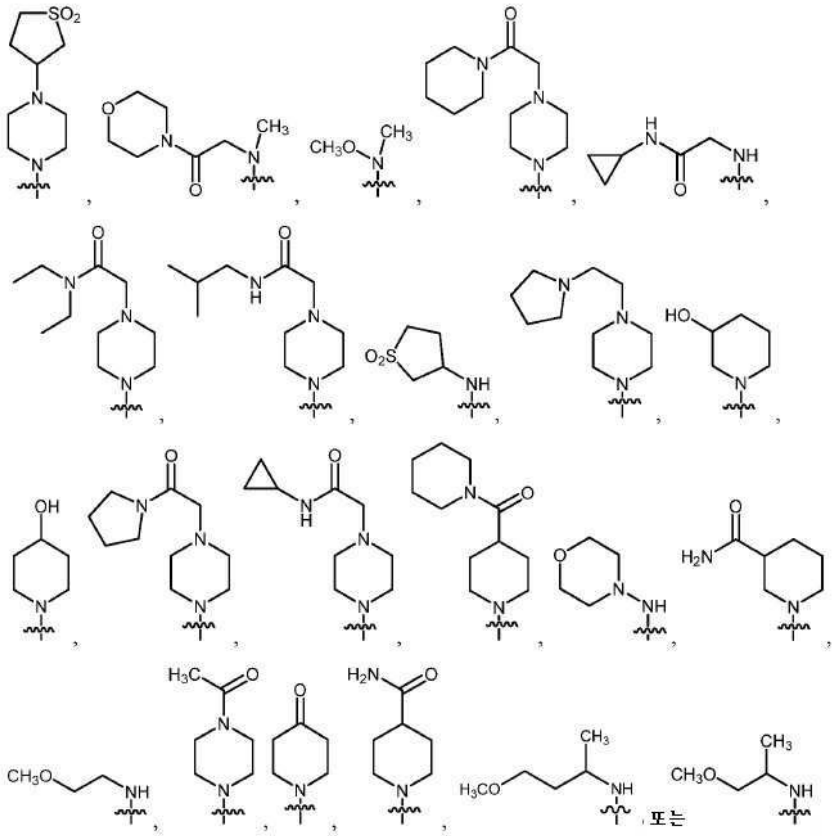
[1778] R^{8b1}은 H, 메틸 또는 페닐이며;

[1779] R^{9b1}은 H, 브로모 또는 페닐이고;

[1780] $NR^{6b1}R^{7b1}$은 하기로부터 선택되고:



[1781]

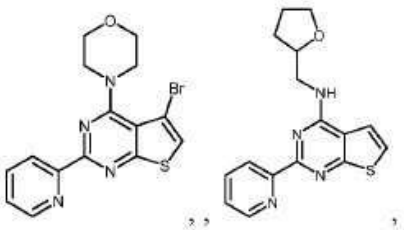


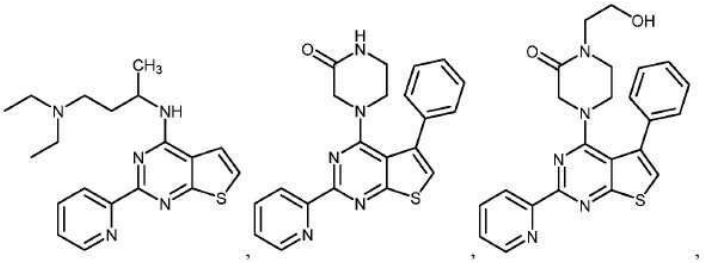
[1782]

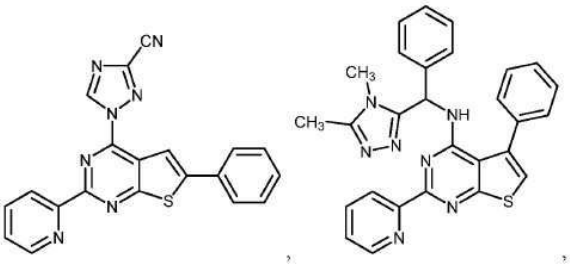
[1783] 여기서 R^{8b1} 및 R^{9b1} 둘 다가 수소인 경우 $NR^{6b1}R^{7b1}$은 모르폴린이 아닌, 화합물이다.

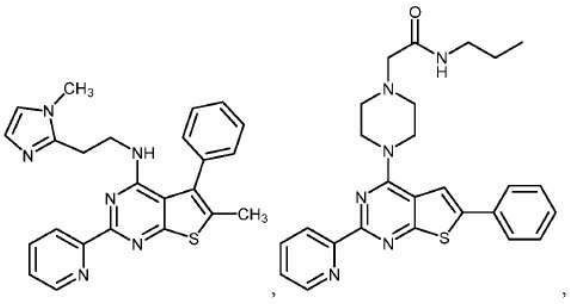
[1784] 일 실시형태에서, 화학식 VIIIb1의 화합물은 하기이다:

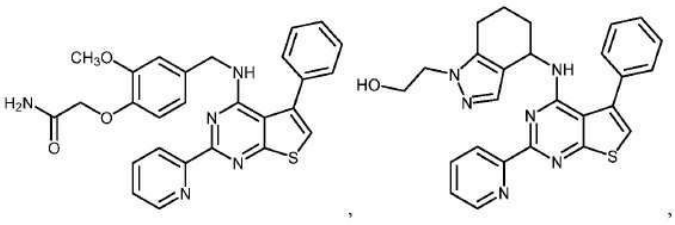
[1785]



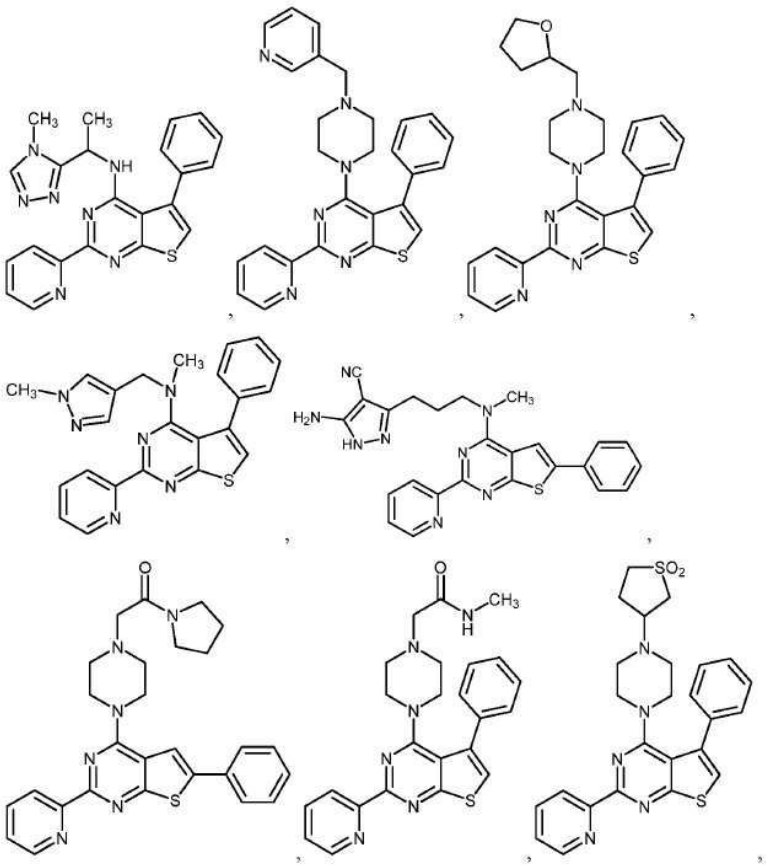




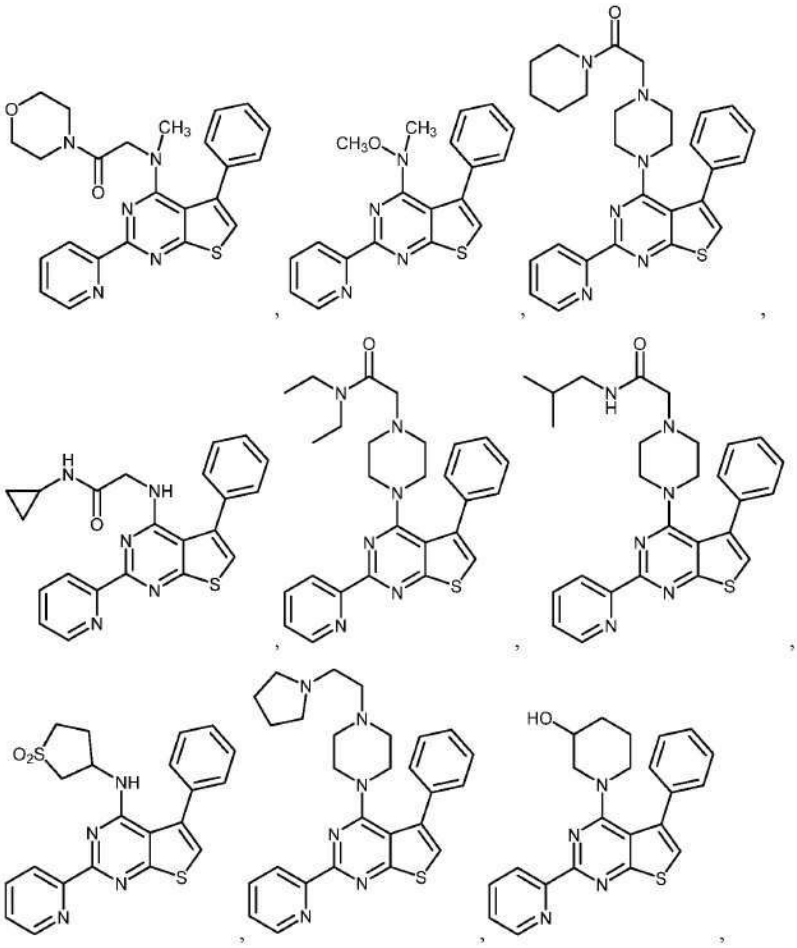




[1786]

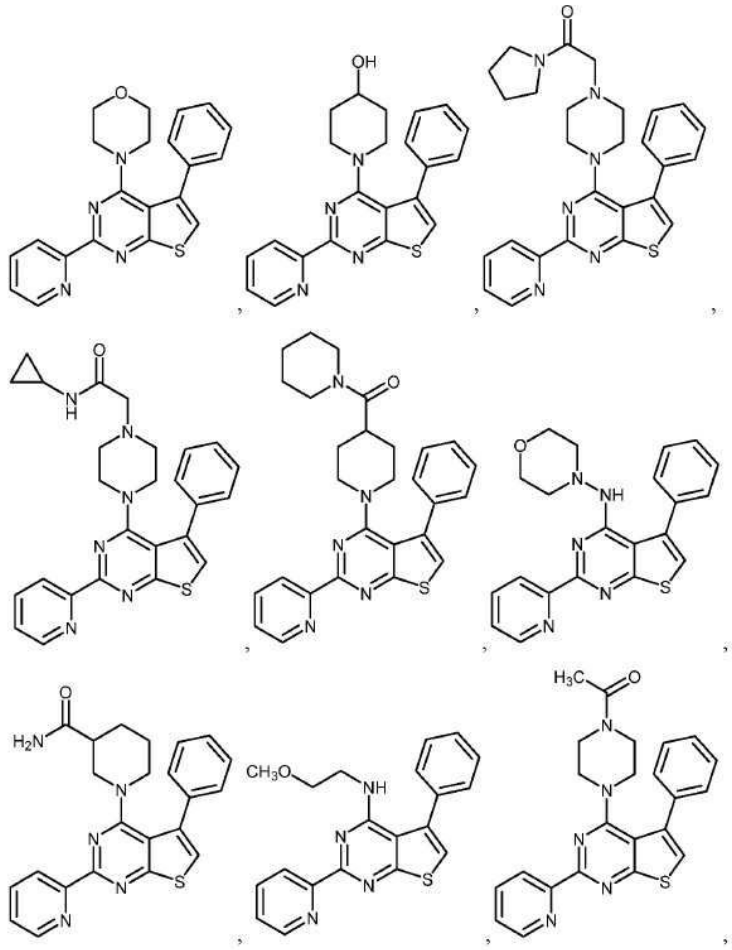


[1787]

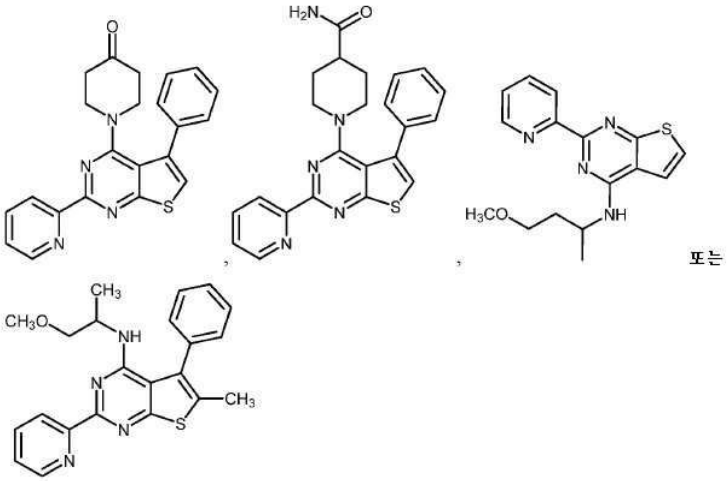


[1788]

[1789]



[1790]



또는

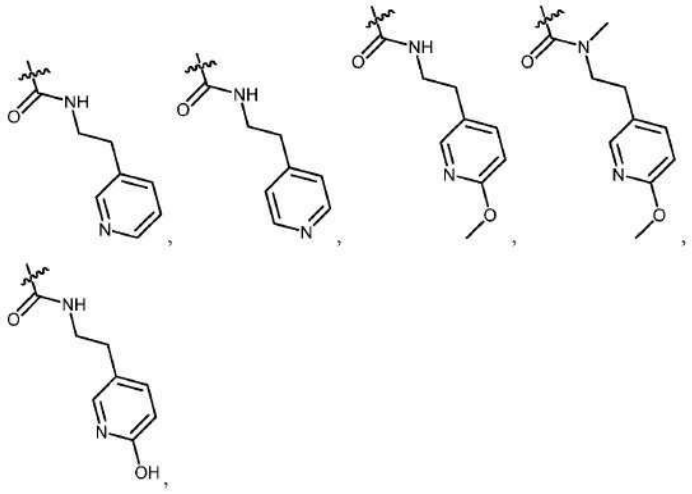
.

[1791] 화학식 VIIIb1의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIIIb1의 화합물은,

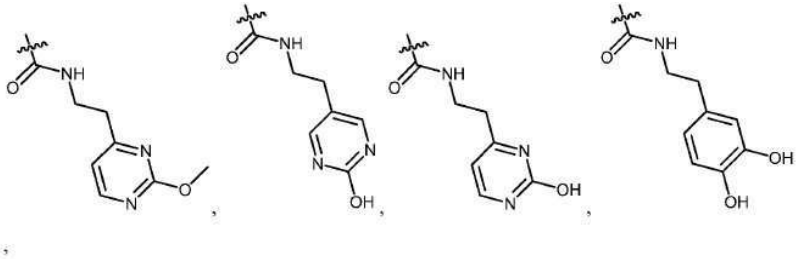
[1792] R^{1b1}은 피리딘일이고;

[1793] R^{8b1}은 H, 메틸 또는 페닐이며;

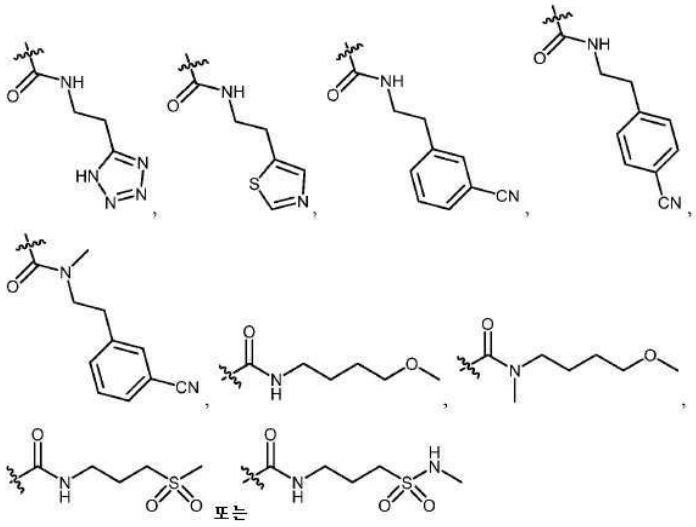
[1794] R^{9b1}은 $-C(O)NR^{6}R^{7}$이고; 하기로부터 선택되며:



[1795]

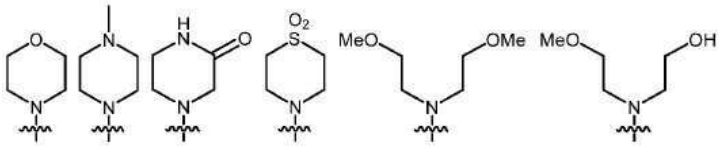


[1796]



또는 ;

[1797] $NR^{6b1}R^{7b1}$은 하기로부터 선택되는, 화합물이다:

[1798] 

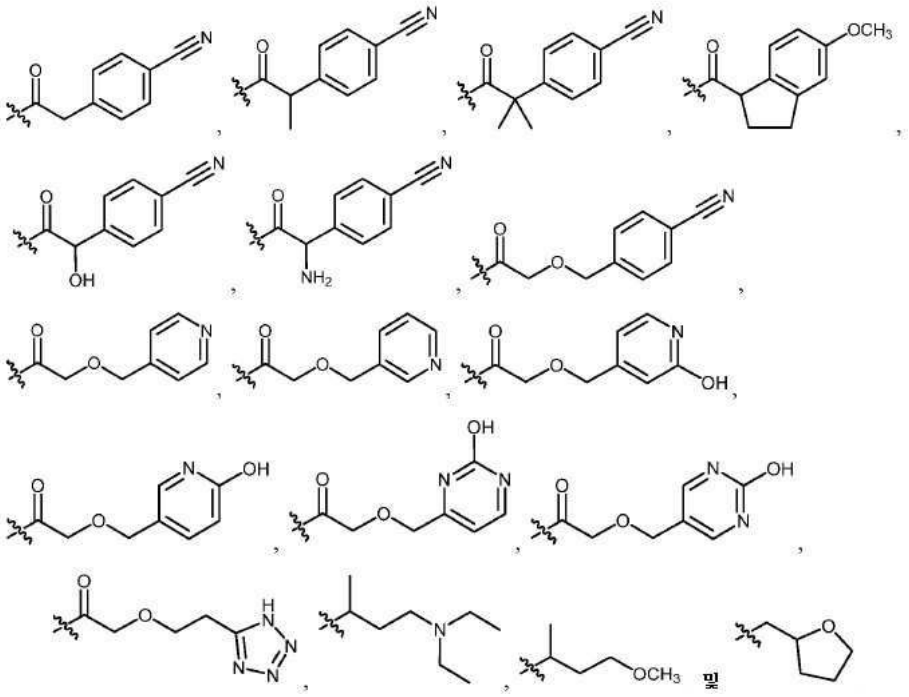
[1799] 화학식 VIIIb1의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIIIb1의 화합물은,

[1800] R^{1b1}은 피리딘일이고;

[1801] R^{8b1}은 H이며;

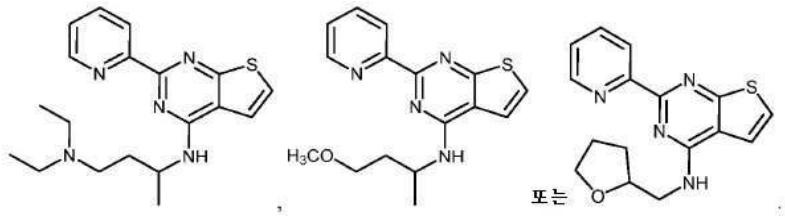
[1802] R^{9b1}은 H이고;

[1803] R^{6b1} 및 R^{7b1}은 H,

[1804] 

[1805] 로부터 독립적으로 선택되는, 화합물이다.

[1806] 일 실시형태에서, 화학식 VIIIb1의 화합물은 하기이다:

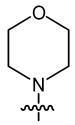
[1807] 

[1808] 화학식 VIIIb1의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIIIb1의 화합물은,

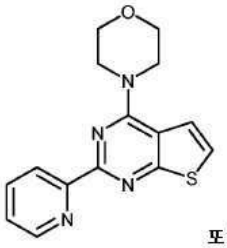
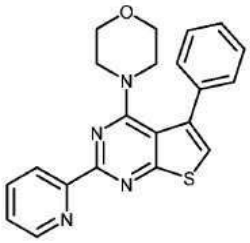
[1809] R^{1b1}은 피리딘일 또는 메톡시피리딘일이고;

[1810] R^{8b1}은 H이며;

[1811] R^{9b1}은 H, 브로모, 클로로, 사이아노, 트라이플루오로메틸 또는 페닐이고; 그리고

[1812] $NR^{6b1}R^{7b1}$은  인, 화합물이다.

[1813] 일 실시형태에서, 화학식 VIIIb1의 화합물은 하기이다:

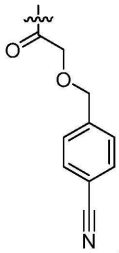
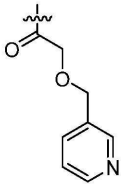
[1814] ,  또는  .

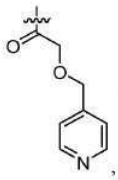
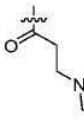
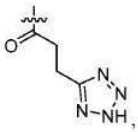
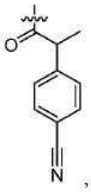
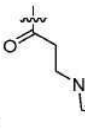
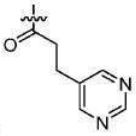
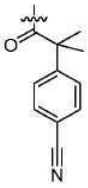
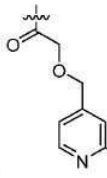
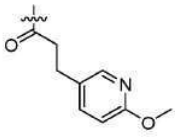
[1815] 화학식 VIIIb1의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIIIb1의 화합물은,

[1816] R^{1b1}은 피리딘일이고;

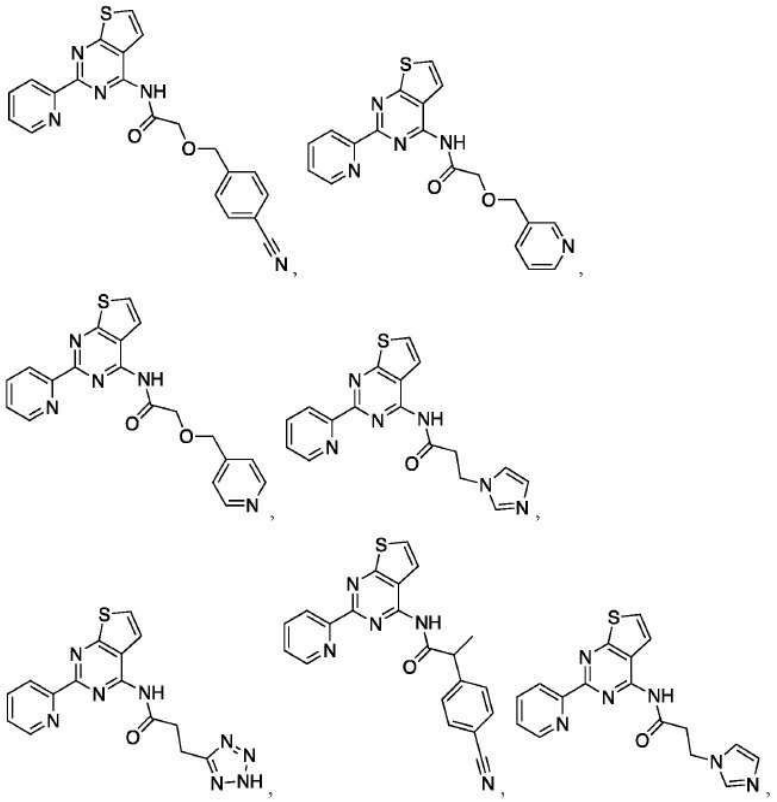
[1817] R^{8b1}은 H이며;

[1818] R^{9b1}은 H이고; 그리고

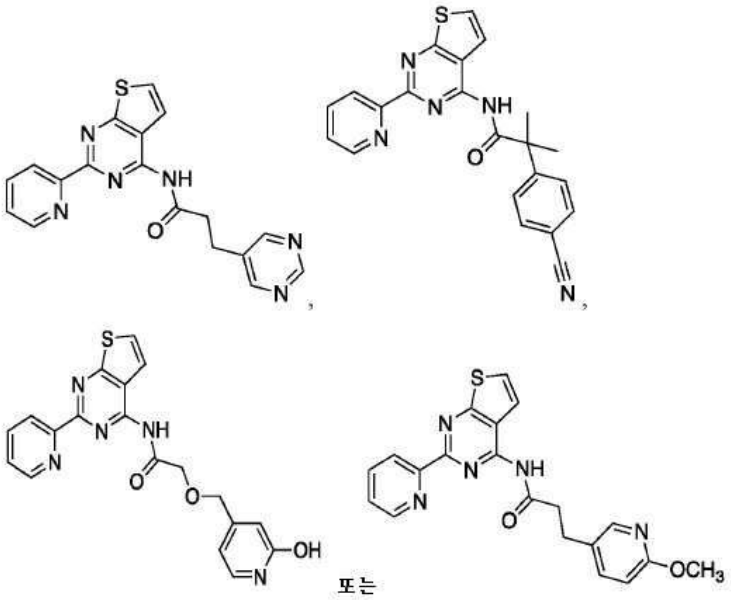
[1819] R^{6b1} 및 R^{7b1}은 H,  ,  ,

[1820]  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  및  로부터 독립적으로 선택되는, 화합물이다.

[1822] 일 실시형태에서, 화학식 VIIIb1의 화합물은 하기이다:



[1823]



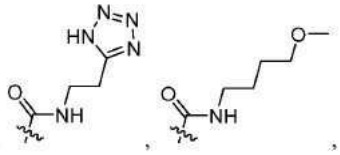
[1824] 또는 .

[1825] 화학식 VIIIb1의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIIIb1의 화합물은,

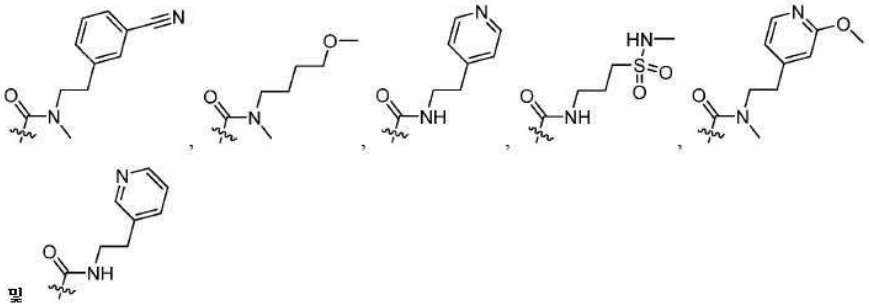
[1826] R^{1b1}은 피리딘일이고;

[1827] R^{8b1}은 H이며;

[1828] $NR^{6b1}R^{7b1}$은 모르폴리노 또는 $-N(CH_2CH_2OCH_3)_2$이고; 그리고

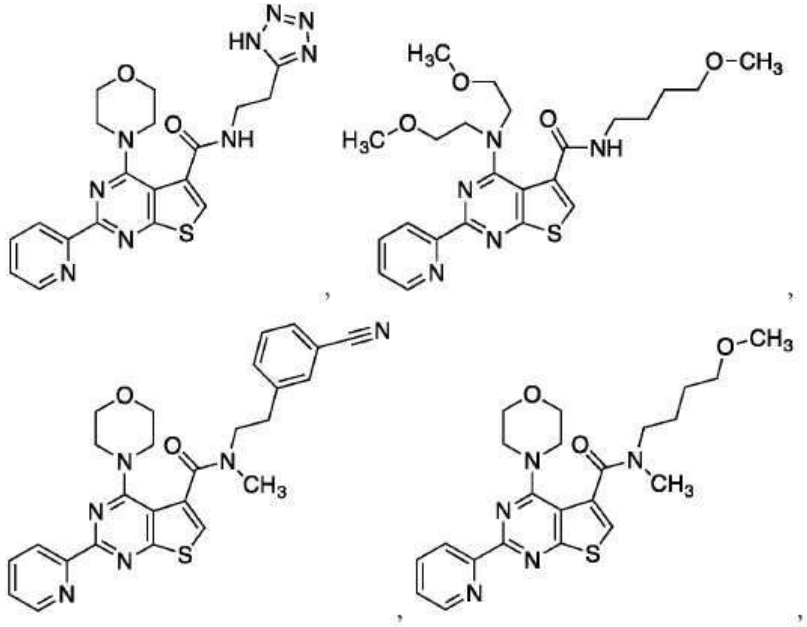


[1829] R^{9b1}은 $-C(O)NR^{6}R^{7}$이며;

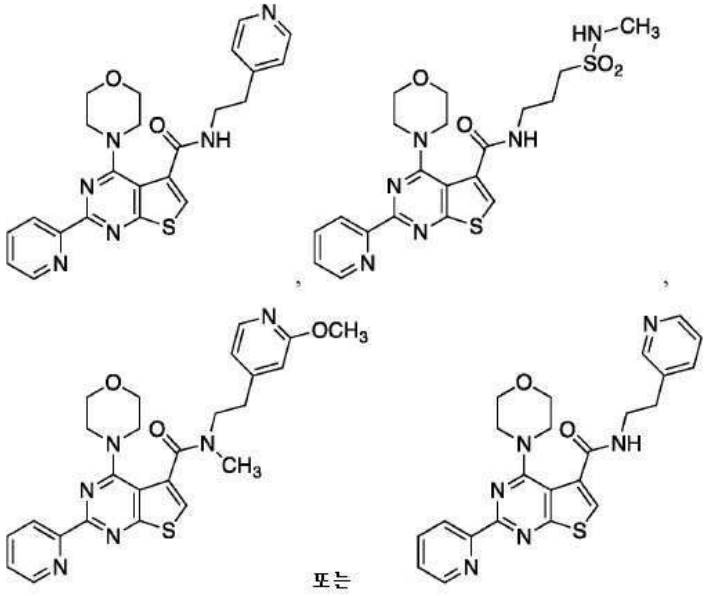


[1830] 로부터 선택되는, 화합물이다.

일 실시형태에서, 화학식 VIIIb1의 화합물은 하기이다:



[1831]



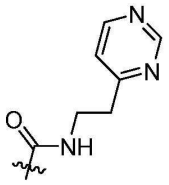
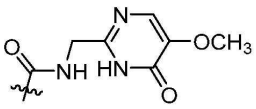
[1832] .

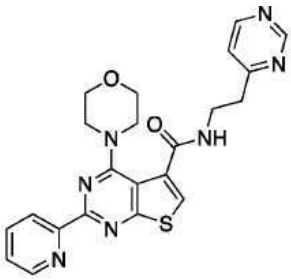
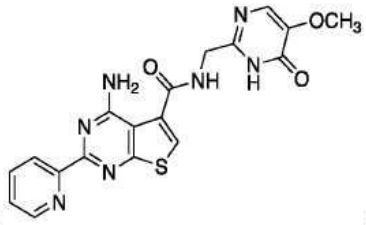
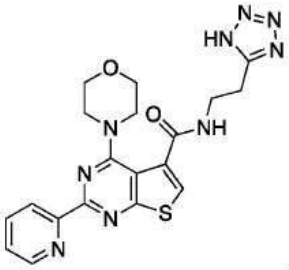
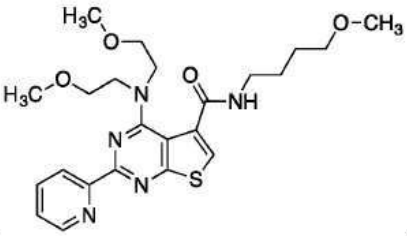
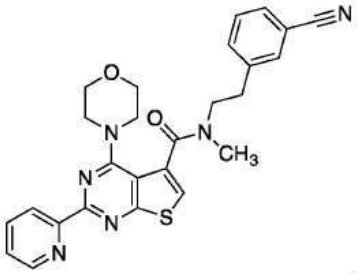
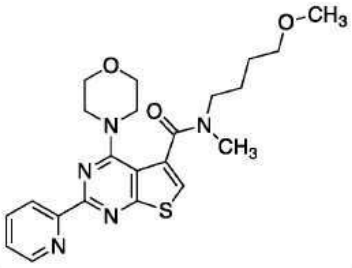
[1833] 화학식 VIIIb1의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIIIb1의 화합물은,

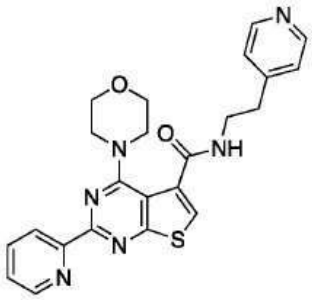
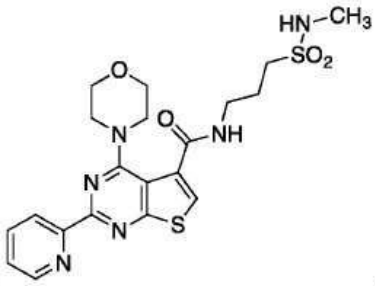
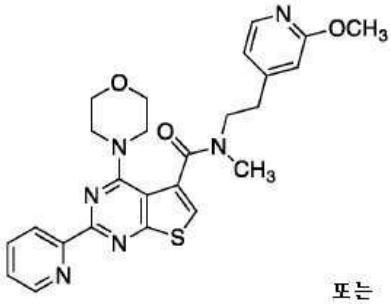
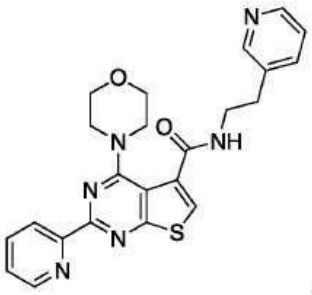
[1834] R^{1b1}은 피리딘일이고;

[1835] R^{8b1}은 H이며;

[1836] $NR^{6b1}R^{7b1}$은 NH_2, 모르폴리노 또는 $-N(CH_2CH_2OCH_3)_2$이고; 그리고

[1837] R^{9b1}은 $-C(O)NR^6R^7$이며;  및  로부터 선택되는, 화합물이다. 일 실시형태에서, 화학식 VIIIb1의 화합물은 하기이다:

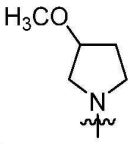
[1838]  or  ,  ,  ,  ,  ,

[1839]  ,  ,  또는 

[1840] 화학식 VIIIb1의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIIIb1의 화합물은,

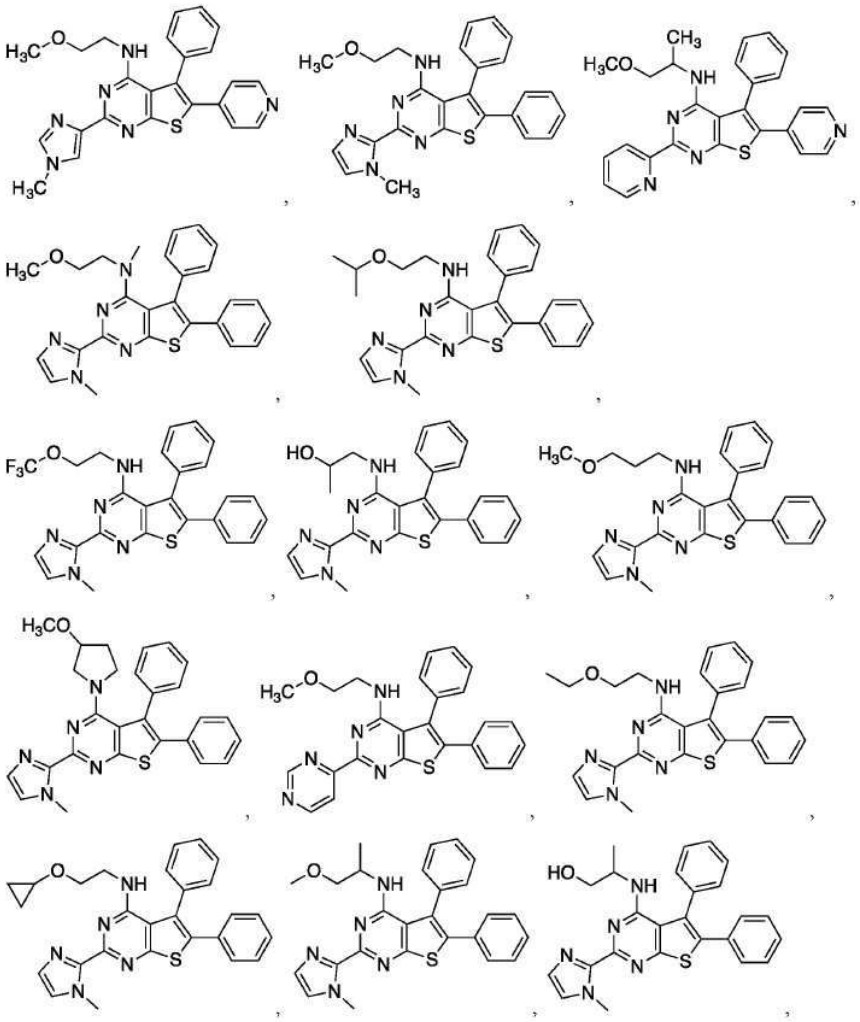
[1841] R^{1b1}은 피리딘일, N-메틸-이미다졸릴이고;

[1842] R^{8b1}은 피리딘일, 페닐, 피리미딘일, 메틸, 테트라하이드로피란일이며;

[1843] $NR^{6b1}R^{7b1}$은  , 모르폴리노, $-NHCH_2CH_2OCH(CH_3)_2$, $-NHCH(CH_3)CH_2OCH_3$, $-NHCH(CH_3)CH_2OH$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $-NHCH_2CH_2OCF_3$, $-NHCH_2CH(CH_3)OH$, $-NHCH_2CH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-NHCH_2CH_2O$-*c*Pr, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_3$ 또는 $-NHCH_2CH_2OCH_3$이고;

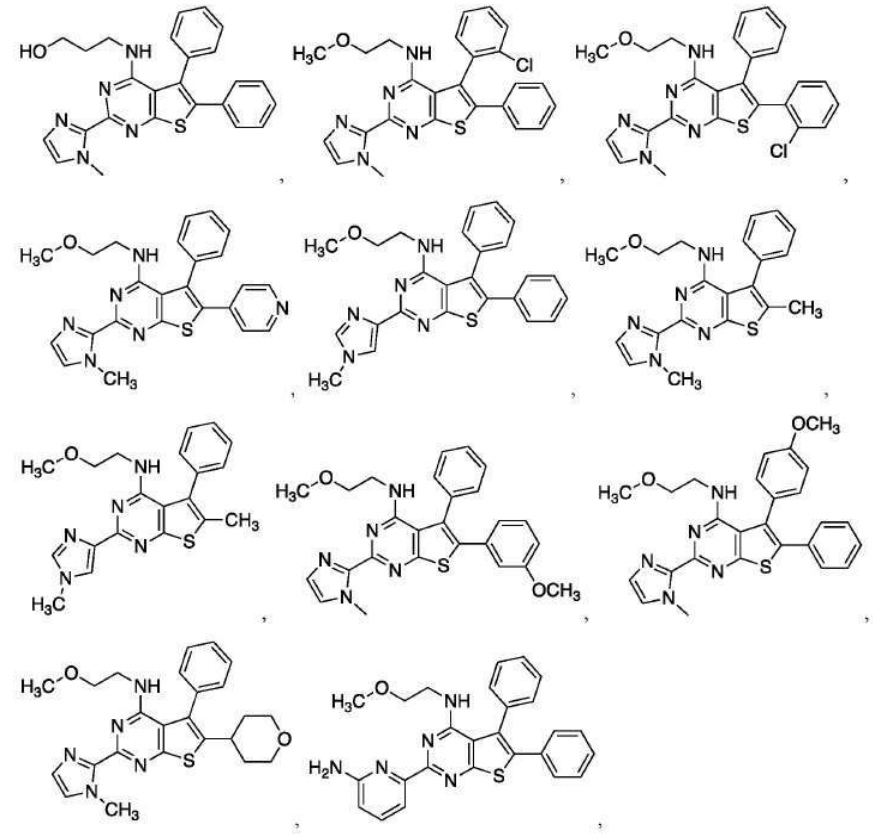
[1844] R^{9b1}은 피리딜 또는 페닐인, 화합물이다.

[1845] 일 실시형태에서, 화학식 VIIIb1의 화합물은 하기이다:

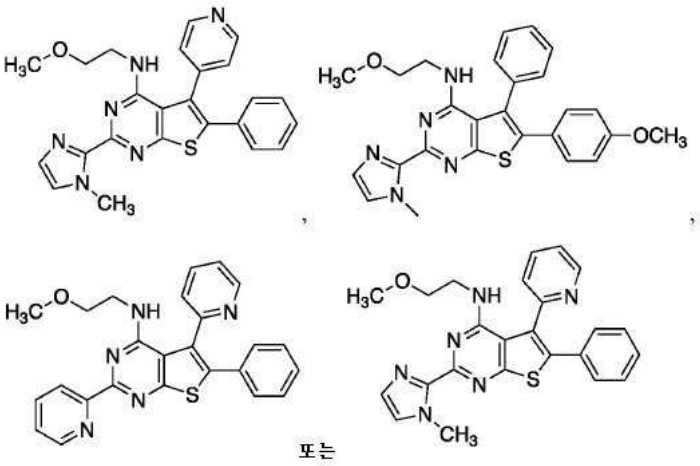


[1846]

[1847]



[1848]

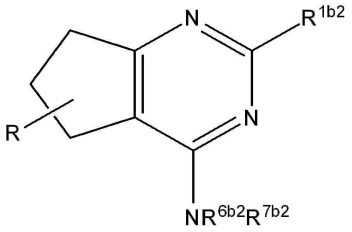


또는

.

[1849] 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIIIb의 화합물은 화학식 VIIIb2의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[1850]



[1851] 화학식 VIIIb2

[1852] 식 중, R^{1b2}는 H, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[1853] R^{6b2} 및 R^{7b2}는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^{6b2}와 R^{7b2}는 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

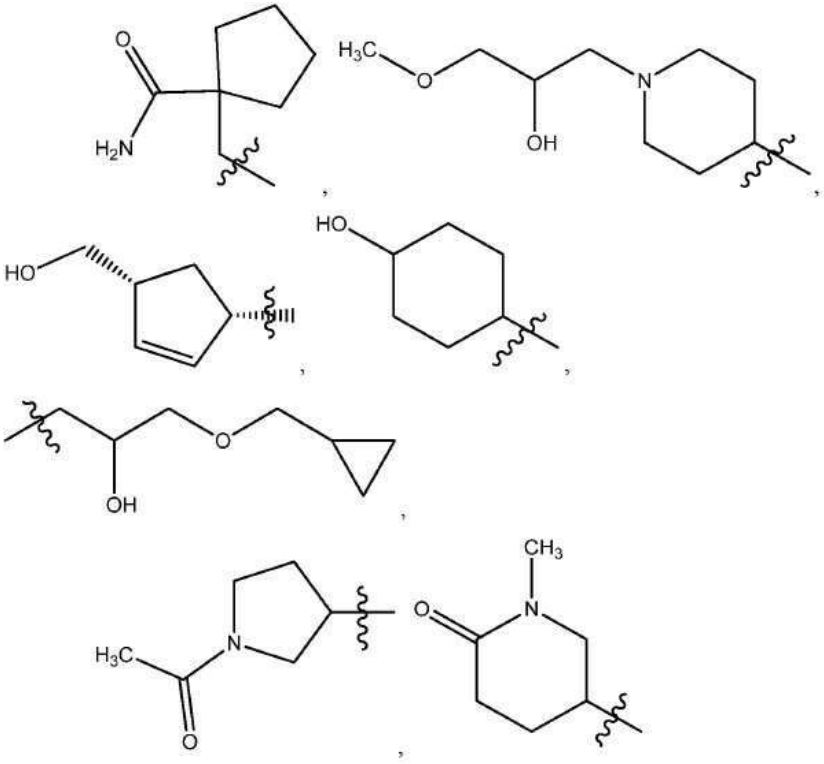
[1854] p는 0 내지 2이며; 그리고

[1855] R은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택된 0 내지 6개의 치환체로 이루어질 수 있다.

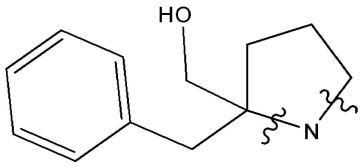
[1856] 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIIIb의 화합물은,

[1857] R^{1b2}는 피리딘일이고;

[1858] R^{6b2} 및 R^{7b2}는 하기 중 하나로부터 독립적으로 선택되거나:

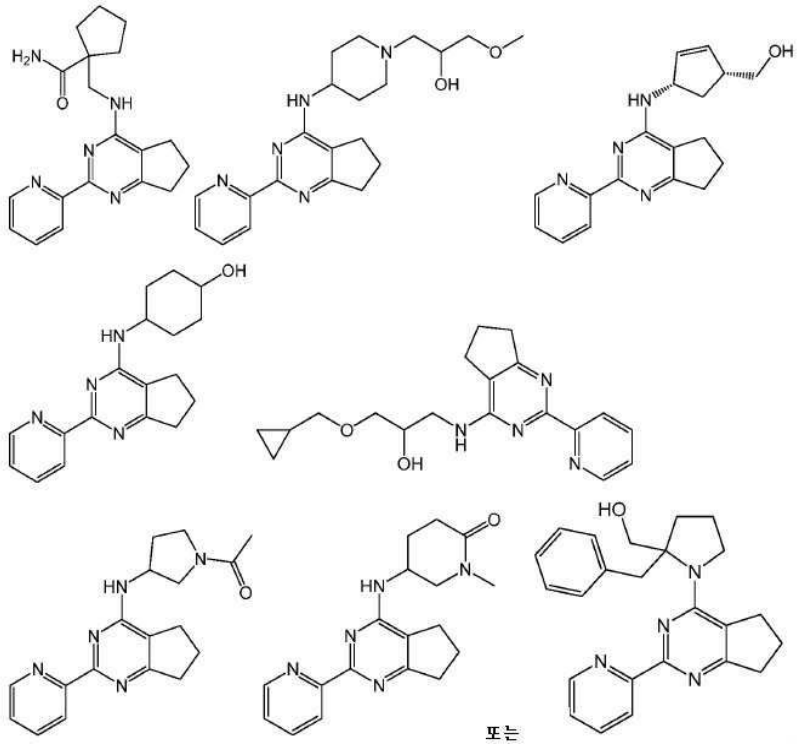
[1859] 
; 또는

[1860] R^{6b2}와 R^{7b2}는 합쳐져서 하기에 도시된 바와 같이, 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고:

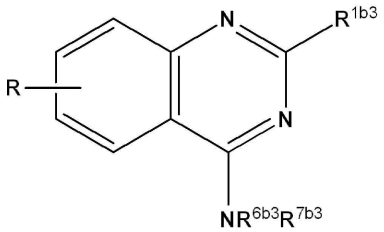
[1861] 

[1862] R은 H인, 화합물이다.

[1863] 일 실시형태에서, 화학식 VIIIb2의 화합물은 하기이다:

[1864] 

[1865] 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIIIb의 화합물은 화학식 VIIIb3의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[1866] 

[1867] 화학식 VIIIb3

[1868] 식 중, R^{1b3}은 H, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[1869] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[1870] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[1871] 각각의 R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐로부터 선택되며;

[1872] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

[1873] R^{6b3} 및 R^{7b3}는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알

킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^{6b3}과 R^{7b3}는 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

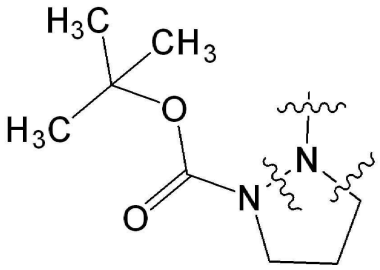
[1874] p는 0 내지 2이며; 그리고

[1875] R은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 또는 NR^6R^7로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환체로 이루어질 수 있다.

[1876] 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIIIb3의 화합물은,

[1877] R^{1b3}은 티엔일이고;

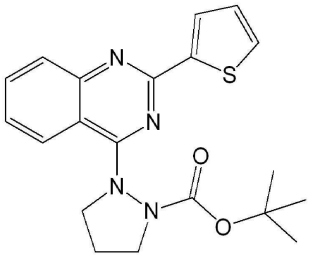
[1878] R^{6b3}과 R^{7b3}은 합쳐져서 하기에 도시된 바와 같이, 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고:

[1879] 

; 그리고

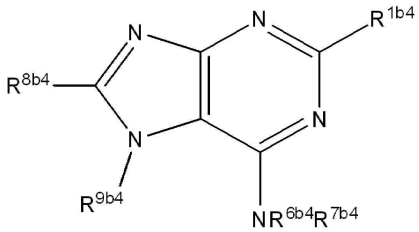
[1880] R은 H인 화합물이다.

[1881] 일 실시형태에서, 화학식 VIIIb3의 화합물은 하기이다:

[1882] 

.

[1883] 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIIIb의 화합물은 화학식 VIIIb4의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[1884] 

[1885] 화학식 VIIIb4

[1886] 식 중, R^{1b4}는 H, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[1887] R^{8b4}는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 또는 NR^6R^7이고;

[1888] R^{9b4}는 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, $C(O)R^4$ 또는 $S(O)_pR^4$이며;

[1889] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[1890] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[1891] 각각의 R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐로부터 선택되며;

[1892] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

[1893] R^{6b4} 및 R^{7b4}는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^{6b4}와 R^{7b4}는 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

[1894] p는 0 내지 2이다.

[1895] 화학식 VIIIb4의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIIIb4의 화합물은,

[1896] R^{1b4}는 2-피리딜이고;

[1897] R^{8b4}는 H이며;

[1898] R^{9b4}는 CH_2CONHR이며, 여기서 R은 H, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴이고;

[1899] $NR^{6b4}R^{7b4}$는 모르폴린 고리이며; 그리고

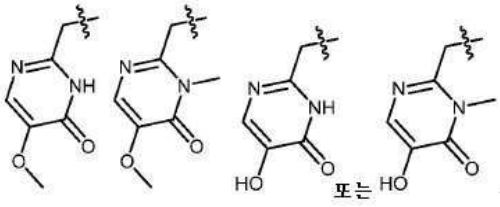
[1900] p는 0 내지 2인, 화합물이다.

[1901] 화학식 VIIIb4의 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIIIb4의 화합물은,

[1902] R^{1b4}는 피리딘일이고;

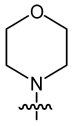
[1903] R^{8b4}는 H이며;

[1904] R^{9b4}는 CH_2CONHR이고, 여기서 R은 H, 또는

[1905] 

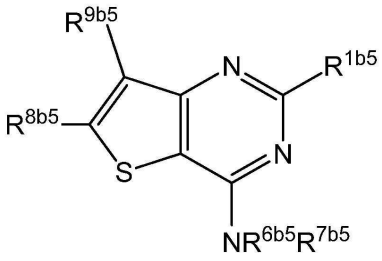
이고,

[1906] $NR^{6b4}R^{7b4}$는

[1907] 
인, 화합물이다.

[1908] 또 다른 실시형태에서, 화학식 VIIIb의 화합물은 화학식 VIIIb5의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[1909]



[1910] 화학식 VIIIb5

[1911] 식 중, R^{1b5}는 H, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[1912] R^{8b5}는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 또는 NR^6R^7이고;

[1913] R^{9b5}는 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, $C(O)R^4$ 또는 $S(O)_pR^4$이며;

[1914] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[1915] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[1916] 각각의 R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐로부터 선택되며;

[1917] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

[1918] R^{6b5} 및 R^{7b5}는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^{6b5}와 R^{7b5}는 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

[1919] p는 0 내지 2이다.

[1920] 일 실시형태에서, 화학식 VIIIb5의 화합물은,

[1921] R^{1b5}는 피리딘일이고;

[1922] R^{6b5} 및 R^{7b5}는 각각 H이며;

[1923] R^{8b5}는 H 또는 메틸이고;

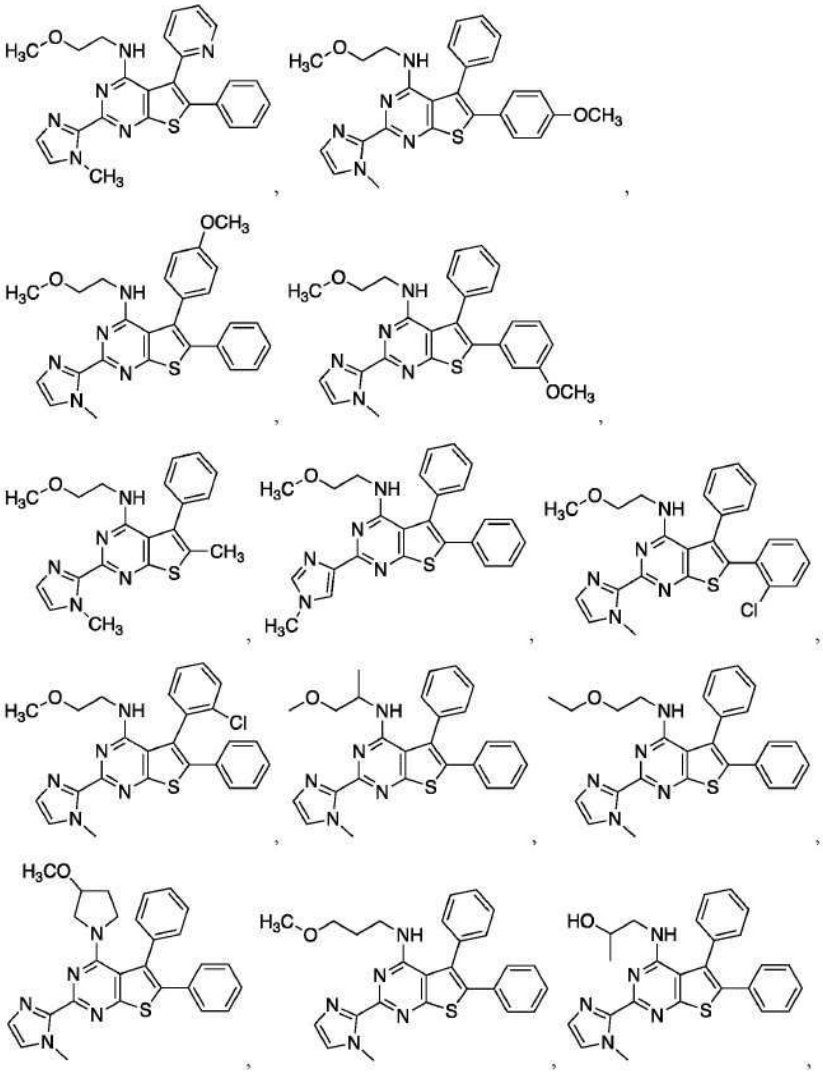
[1924] R^{9b5}는 H 또는 $COOCH_3$인, 화합물이다.

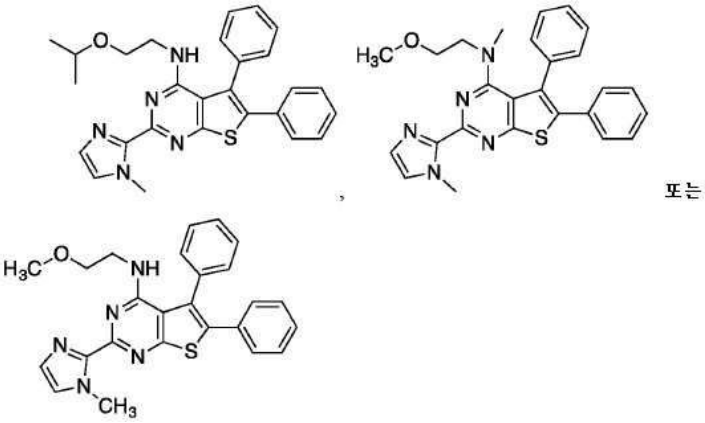
[1925] 일 실시형태에서, 화학식 VIIIb의 화합물은 하기이다:

[1926]

.

[1927] 일 실시형태에서, 화학식 VIIIb1의 화합물은 하기이다:

[1928] 
.

[1929] 

.

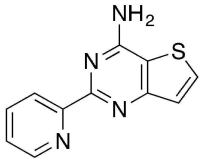
[1930] 화학식 VIIIb1의 일부 실시형태에서, R^{1b1}은 피리딜, 이미다졸릴, N-메틸-2-이미다졸릴, N-메틸-4-이미다졸릴,

2-피리미딘일 또는 4-피리미딘일이다.

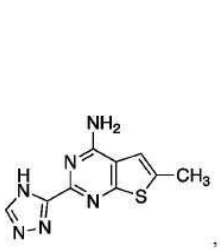
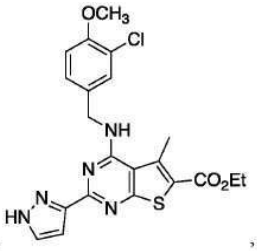
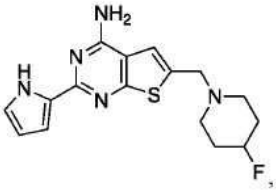
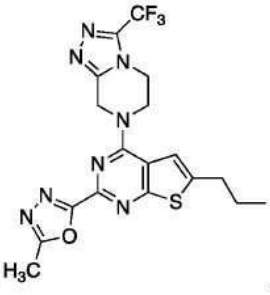
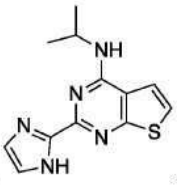
[1931] 일 실시형태에서, 화학식 VIIIb의 화합물이 선택되되, 단 A가 치환된 또는 비치환된 페닐 또는 티엔일 고리이고, R^6이 H이면; R^7은 4-피리딜, 피리미딘일, 클로로피리딘일 또는 인다졸이 아니다.

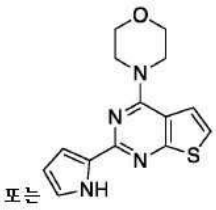
[1932] 일 실시형태에서, 화학식 VIIIb1의 화합물이 선택되되, 단 R^6이 H이면; R^7은 4-피리딜, 피리미딘일, 클로로피리딘일 또는 인다졸이 아니다.

[1933] 일 실시형태에서, 화학식 VIIIb3의 화합물이 선택되되, 단 R^6이 H이면; R^7은 4-피리딜, 피리미딘일, 클로로피리딘일 또는 인다졸이 아니다.

[1934] 일 실시형태에서, 화학식 VIIIb의 화합물이 선택되되, 단 화합물은  가 아니다.

[1935] 일 실시형태에서, 화학식 VIIIb1의 화합물이 선택되되, 단 화합물은 하기가 아니다:

[1936]  ,  ,  ,  ,  , ,

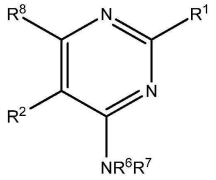
[1937]  또는 .

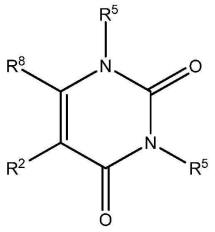
[1938] 일 실시형태에서, 화학식 VIIIb1의 화합물이 선택되되, 단 $NR^{6b1}R^{7b1}$은 $=NNH_2$가 아니다.

[1939] 일 실시형태에서, 화학식 VIIIb1의 화합물이 선택되되, 단 R^{8b1}과 R^{9b1}은 합쳐져서 환식 고리 구조를 형성하지 않는다.

[1940] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 조성물 및 방법에 사용하기 위한 화합물은 하기 화학식 IXa 또는 화학식 IXb 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[1941]





[1942] 화학식 IXa 화학식 IXb

[1943] 식 중, R^1, R^2 및 R^8은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1944] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

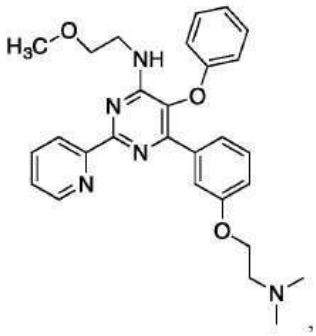
[1945] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[1946] R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

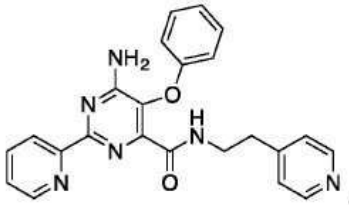
[1947] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 및 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

[1948] p는 0 내지 2이다.

[1949] 일 실시형태에서, 화학식 IXa의 화합물은 하기이다:

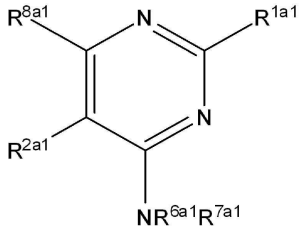


또는



[1950]

[1951] 또 다른 실시형태에서, 화학식 IXa의 화합물은 화학식 IXa1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[1952] 

[1953] 화학식 IXa1

[1954] 식 중, R^{1a1}은 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[1955] R^{2a1}은 H 또는 알킬이며;

[1956] R^{8a1}은 알킬이고;

[1957] R^{6a1} 및 R^{7a1}은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 아릴아미노, 알킬아미노, 아릴카보닐아미노, 헤테로아릴카보닐아미노, 알킬카보닐아미노, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 및 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^{6a1}과 R^{7a1}은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성한다.

[1958] 화학식 IXa1의 또 다른 실시형태에서,

[1959] R^{1a1}은 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[1960] R^{2a1}은 H 또는 알킬이며;

[1961] R^{8a1}은 H 또는 알킬이며;

[1962] R^{6a1} 및 R^{7a1}은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 아릴아미노, 알킬아미노, 아릴카보닐아미노, 헤테로아릴카보닐아미노, 알킬카보닐아미노, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 및 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^{6a1}과 R^{7a1}은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성한다.

[1963] 화학식 IXa1의 일 실시형태에서, R^{1a1}은 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[1964] R^{2a1}은 H 또는 알킬이며;

[1965] R^{8a1}은 알킬이고;

[1966] R^{6a1} 및 R^{7a1}은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 아릴아미노, 알킬아미노, 아릴카보닐아미노, 헤테로아릴카보닐아미노, 알킬카보닐아미노, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 및 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^{6a1}과 R^{7a1}은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성한다.

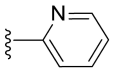
[1967] 화학식 IXa1의 일 실시형태에서, R^{1a1}은 2-피리딜이고;

[1968] R^{2a1}은 H 또는 알킬이며;

[1969] R^{8a1}은 알킬이고;

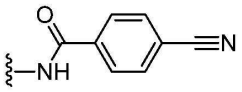
[1970] R^{6a1} 및 R^{7a1}은 수소, C(O)R로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R은 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알

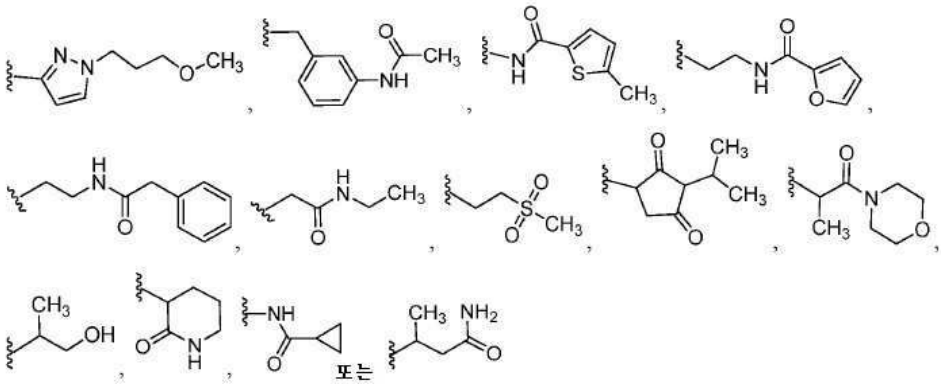
킬이다.

[1971] 일 실시형태에서, R^{1a1}은  이고;

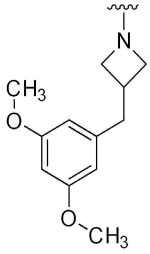
[1972] R^{2a1}은 H 또는 메틸이며;

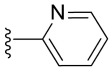
[1973] R^{8a1}은 메틸, 에틸 또는 트라이플루오로메틸이고;

[1974] R^{6a1} 및 R^{7a1}은 H,  ,

[1975] 

[1976] 로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^{6a1}과 R^{7a1}은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는

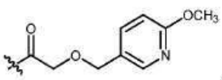
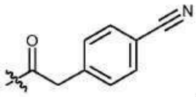
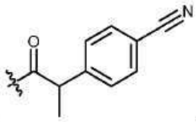
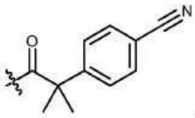
 를 형성한다.

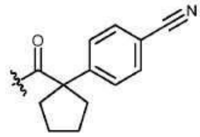
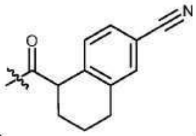
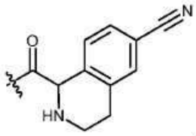
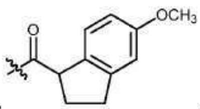
[1977] 화학식 IXa1의 일 실시형태에서, R^{1a1}은  이고;

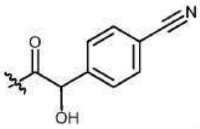
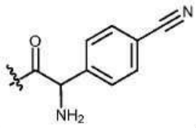
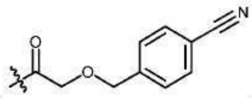
[1978] R^{2a1}은 H 또는 메틸이며;

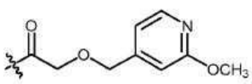
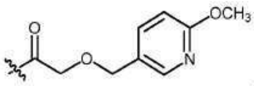
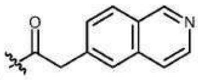
[1979] R^{8a1}은 H이고;

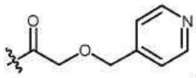
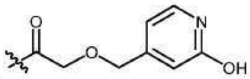
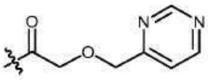
[1980] R^{6a1} 및 R^{7a1}은 H,

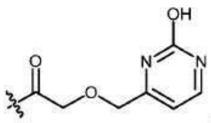
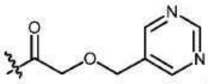
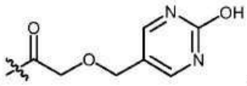
 ,  ,  ,  ,

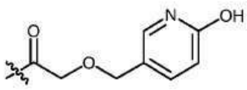
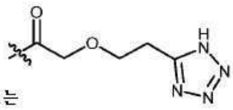
 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

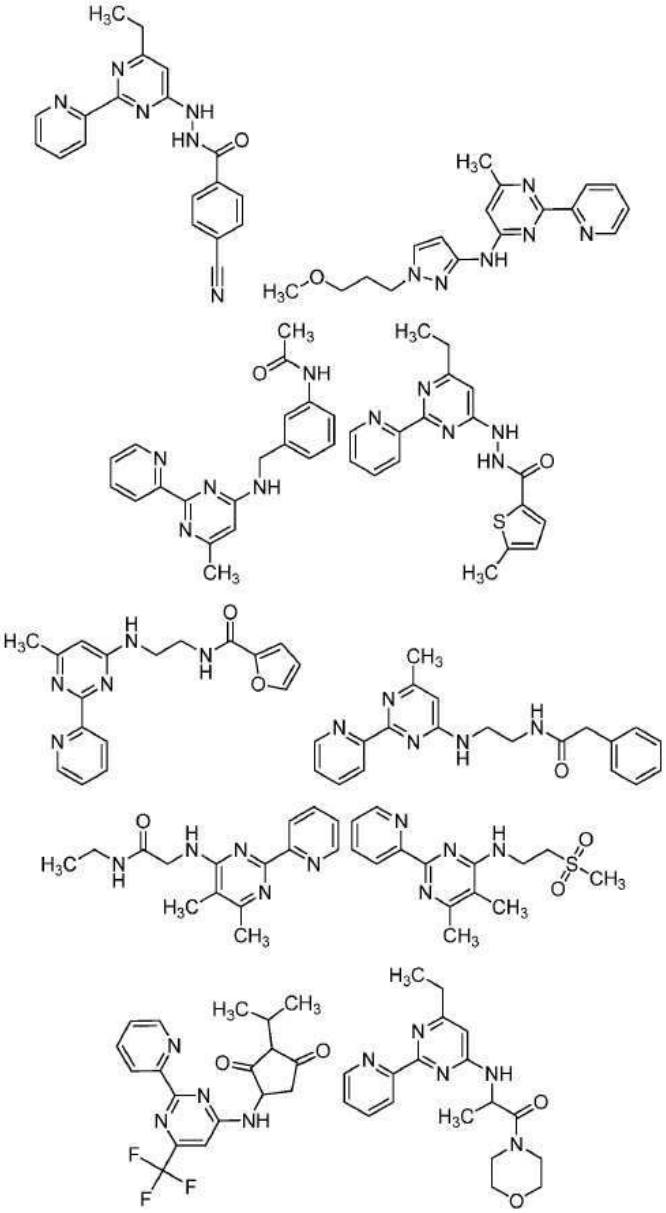
 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

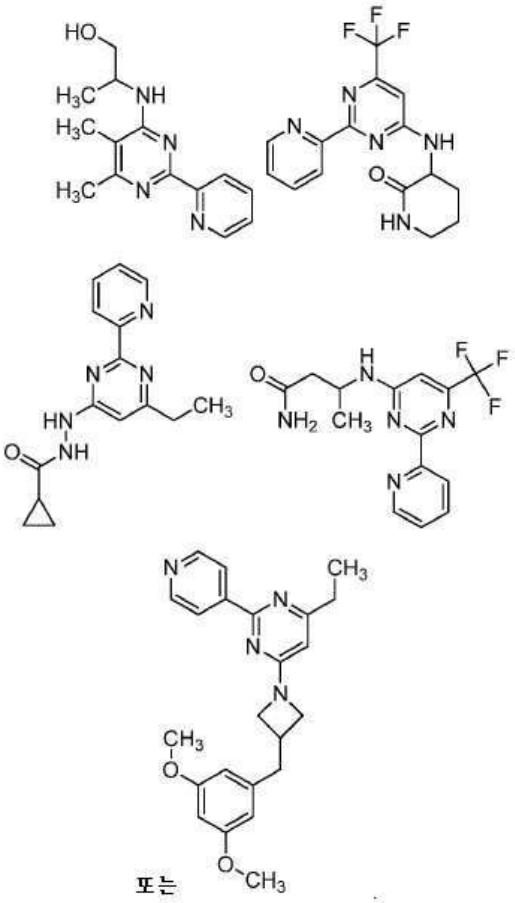
[1981]  또는 

[1982] 로부터 독립적으로 선택된다.

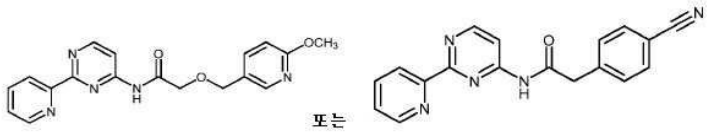
[1983] 일 실시형태에서, 화학식 IXa1의 화합물은 하기이다:

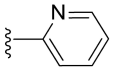


[1984]

[1985] 

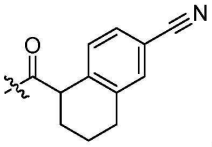
[1986] 일 실시형태에서, 화학식 IXa1의 화합물은 하기이다:

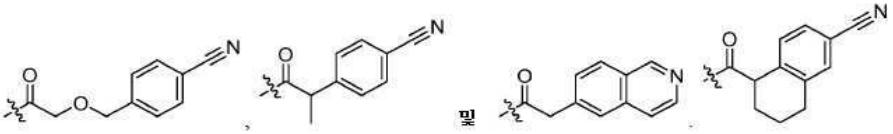
[1987] 

[1988] 일 실시형태에서, R^{1a1}은  이고;

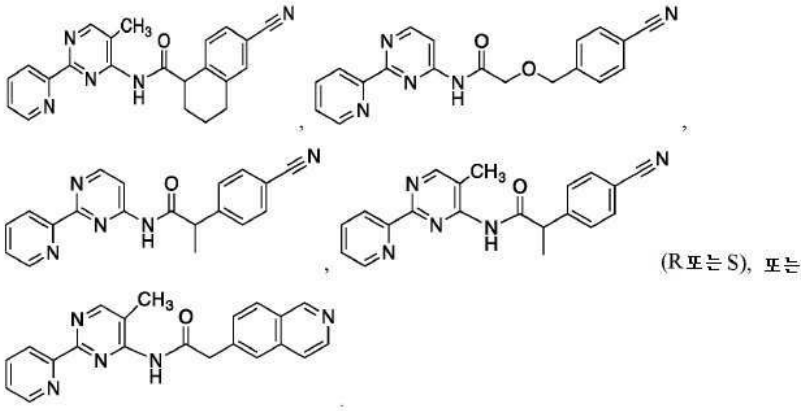
[1989] R^{2a1}은 H 또는 메틸이며;

[1990] R^{8a1}은 메틸, 에틸 또는 트라이플루오로메틸이고;

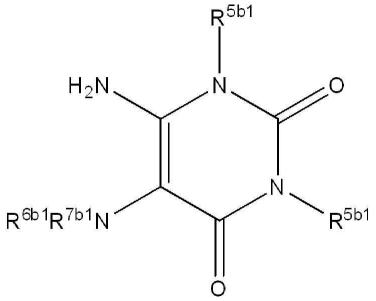
[1991] R^{6a1} 및 R^{7a1}은 H,  ,

[1992] 

[1993] 로부터 독립적으로 선택된다. 일 실시형태에서, 화학식 IXa1의 화합물은 하기이다:

[1994] 

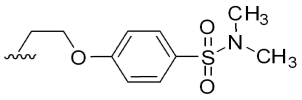
[1995] 또 다른 실시형태에서, 화학식 IXb의 화합물은 화학식 IXb1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[1996] 

[1997] 화학식 IXb1

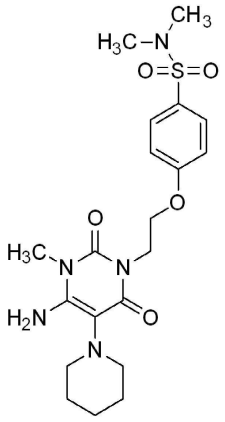
[1998] 식 중 R^{5b1}은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[1999] R^{6b1} 및 R^{7b1}은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

[2000] 일 실시형태에서, 각각의 R^{5b1}은 메틸 또는  이며;

[2001] R^{6b1}과 R^{7b1}은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 피페리딘 구조를 형성한다.

[2002] 일 실시형태에서, 화학식 IXb1의 화합물은 하기이다:

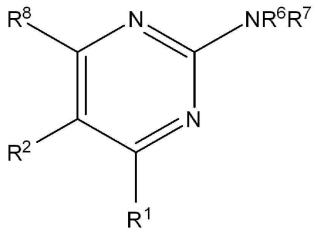
[2003] 

[2004] 일 실시형태에서, 화학식 IXa의 화합물이 선택되되, 단 R^1이 헤테로아릴이면, NR^6R^7은 모르폴리노가 아니다.

[2005] 일 실시형태에서, 화학식 IXa1의 화합물이 선택되되, 단 R^{1a}가 헤테로아릴이면, $NR^{6a}R^{7a}$는 모르폴리노가 아니다.

[2006] 일 실시형태에서, 화학식 IXa의 화합물이 선택되되, 단 R^1이 모르폴리노이면, NR^6R^7은 NH_2가 아니다.

[2007] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 조성물 및 방법에 사용하기 위한 화합물은 하기 화학식 X 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[2008] 

[2009] 화학식 X

[2010] 식 중, R^1, R^2 및 R^8은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2011] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

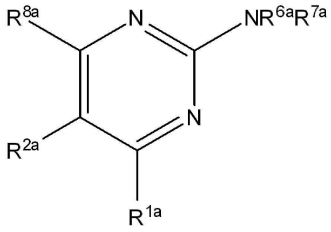
[2012] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[2013] R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[2014] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

[2015] p는 0 내지 2이다.

[2016] 또 다른 실시형태에서, 화학식 X의 화합물은 화학식 Xa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[2017] 

[2018] 화학식 Xa

[2019] 식 중, R^{1a}는 H 또는 알킬이고;

[2020] R^{2a}는 H 또는 할로이며;

[2021] R^{8a}는 H 또는 알킬이고;

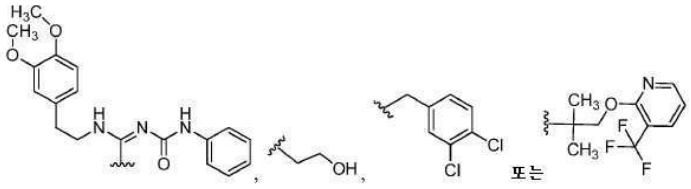
[2022] R^{6a} 및 R^{7a}는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^{6a}와 R^{7a}은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

[2023] 일 실시형태에서, R^{1a}는 H, 메틸, 또는 트라이플루오로메틸이며;

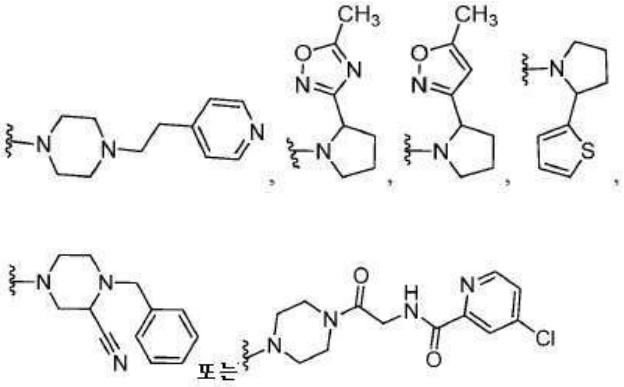
[2024] R^{2a}는 H 또는 Br이고;

[2025] R^{8a}는 H, 메틸, 또는 트라이플루오로메틸이며;

[2026] R^{6a} 및 R^{7a}는 수소,

[2027] 

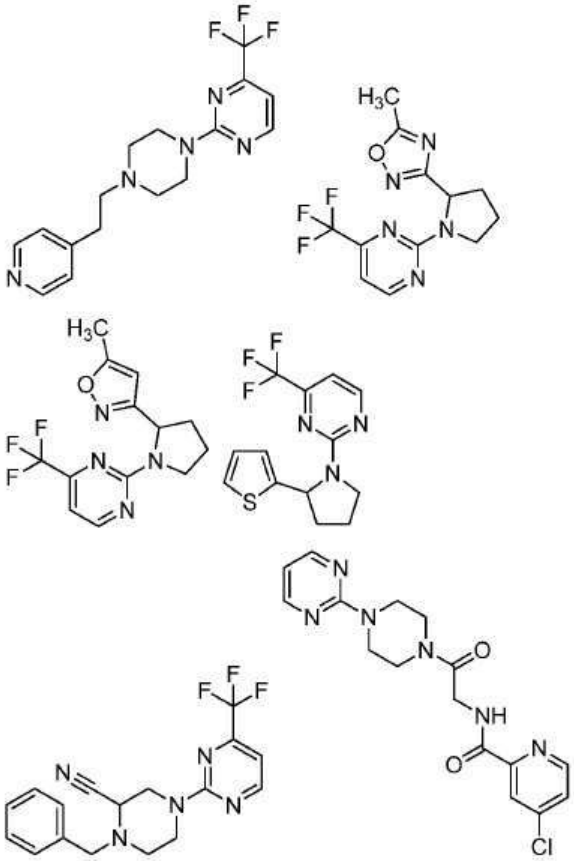
로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^{6a}와 R^{7a}은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 하기를 형성한다:



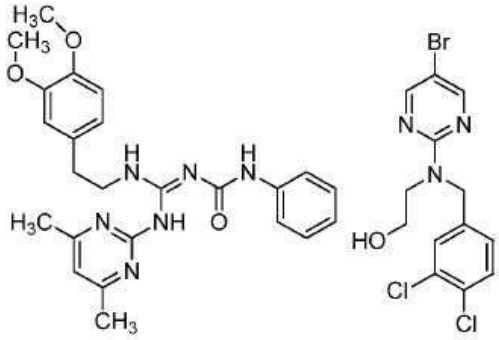
[2028] .

[2029] 일 실시형태에서, 화학식 Xa의 화합물은 하기이다:

[2030]



[2031]



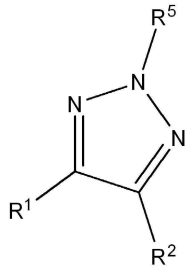
또는

.

[2032] 일 실시형태에서, 화학식 X의 화합물이 선택되되, 단 R^1이 메틸이고, NR^6R^7이 NH_2이면, R^8은 아릴이 아니다.

[2033] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 조성물 및 방법에 사용하기 위한 화합물은 하기 화학식 XI 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[2034]



[2035] 화학식 XI

[2036] 식 중, R^1 및 R^2는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2037] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[2038] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

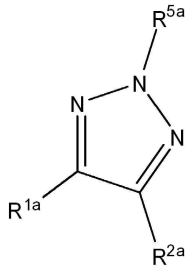
[2039] R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[2040] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

[2041] p는 0 내지 2이다.

[2042] 또 다른 실시형태에서, 화학식 XI의 화합물은 화학식 XIa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[2043]



[2044] 화학식 XIa

[2045] 식 중, R^{1a}는 H 또는 알킬이고;

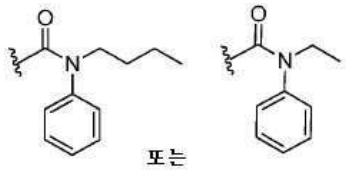
[2046] R^{2a}는 $C(O)R^4$이며;

[2047] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[2048] R^{5a}는 H, 아릴 또는 헤테로아릴이며;

[2049] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성한다.

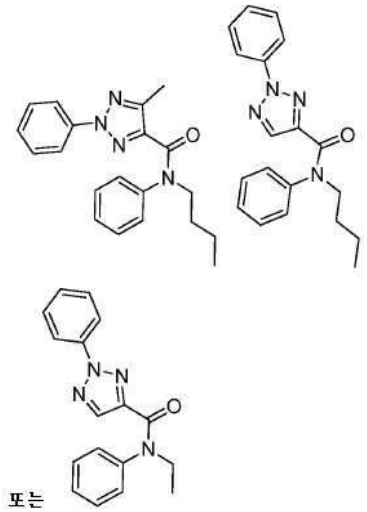
[2050] 일 실시형태에서, R^{1a}는 H 또는 메틸이고;

[2051] R^{2a}는 

이며; 그리고

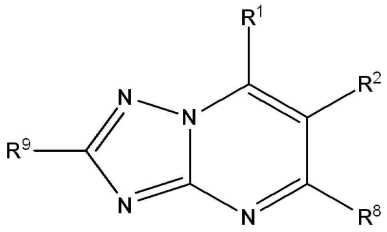
[2052] R^{5a}는 Ph이다.

[2053] 일 실시형태에서, 화학식 XIa의 화합물은 하기이다:

[2054] 

.

[2055] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 조성물 및 방법에 사용하기 위한 화합물은 하기 화학식 XII 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[2056] 

[2057] 화학식 XII

[2058] 식 중, R^1, R^2, R^8 및 R^9는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2059] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[2060] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아

르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

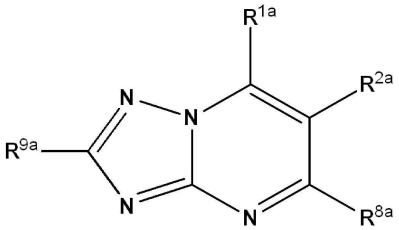
[2061] R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[2062] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

[2063] p는 0 내지 2이다.

[2064] 또 다른 실시형태에서, 화학식 XII의 화합물은 하기 화학식 XIIa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[2065]



[2066] 화학식 XIIa

[2067] 식 중, R^{1a}는 알킬 또는 NR^6R^7이고;

[2068] R^{2a}는 H 또는 알킬이며;

[2069] R^{8a}는 H 또는 알킬이고;

[2070] R^{9a}는 H 또는 $R^{6'}R^{7'}NC(O)$알킬이며;

[2071] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

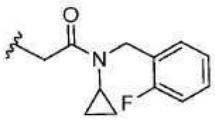
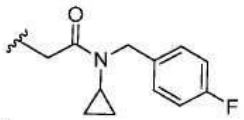
[2072] $R^{6'}$ 및 $R^{7'}$는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 $R^{6'}$와 $R^{7'}$는 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성한다.

[2073] 일 실시형태에서, R^{1a}는 메틸,

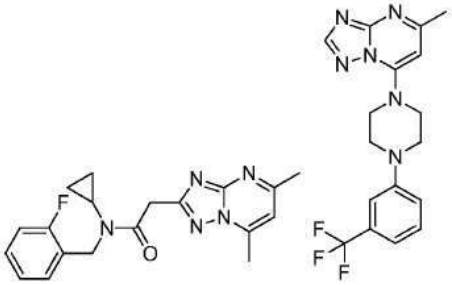
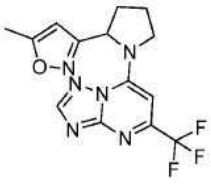
이고;

[2074] R^{2a}가 H이고;

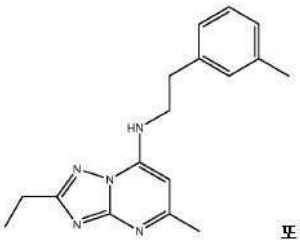
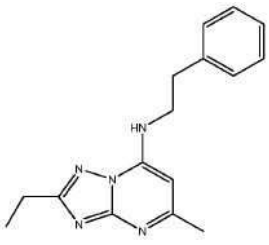
[2075] R^{8a}는 메틸 또는 트라이플루오로메틸이며;

[2076] R^{9a}는 H,  또는  이다.

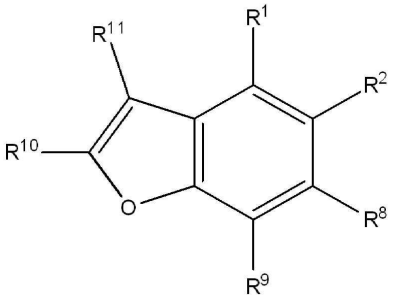
[2077] 일 실시형태에서, 화학식 XIIa의 화합물은 하기이다:

[2078]  또는  .

[2079] 일 실시형태에서, 화학식 XII의 화합물 이 선택되되, 단 화합물은 하기가 아니다:

[2080]  또는  .

[2081] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 조성물 및 방법에 사용하기 위한 화합물은 하기 화학식 XIII 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[2082] 

[2083] 화학식 XIII

[2084] 식 중, R^1, R^2, R^8, R^9, R^{10} 및 R^{11}은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2085] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[2086] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아

르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

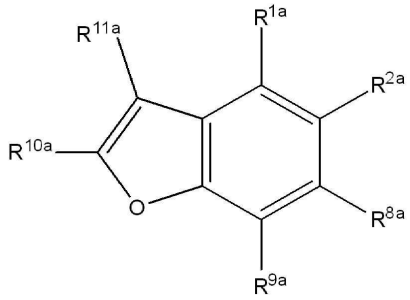
[2087] R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[2088] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

[2089] p는 0 내지 2이다.

[2090] 또 다른 실시형태에서, 화학식 XIII의 화합물은 하기 화학식 XIIIa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[2091]



[2092] 화학식 XIIIa

[2093] 식 중, R^{1a}는 H 또는 알킬이고;

[2094] R^{2a}는 H 또는 알킬이며;

[2095] R^{8a}는 H 또는 알킬이고;

[2096] R^{9a}는 H 또는 알킬이며;

[2097] R^{10a}는 아릴, 헤테로아릴 또는 $C(O)R^4$이고;

[2098] R^{11a}는 H, -알킬OR^3 또는 $C(O)R^4$이며;

[2099] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[2100] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[2101] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성한다.

[2102] 또 다른 실시형태에서, R^{1a}는 H 또는 알킬이고;

[2103] R^{2a}는 H, OR^{3a} 또는 알킬이며;

[2104] R^{8a}는 H 또는 알킬이고;

[2105] R^{9a}는 H 또는 알킬이며;

[2106] R^{10a}는 아릴, 헤테로아릴 또는 $C(O)R^4$이고;

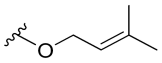
[2107] R^{11a}는 H, -알킬OR^3 또는 $C(O)R^4$이며;

[2108] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[2109] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

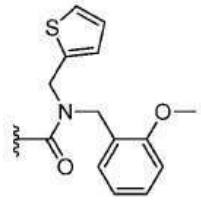
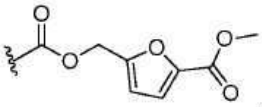
[2110] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성한다.

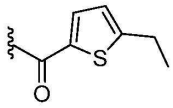
[2111] 일 실시형태에서, R^{1a}는 H이고;

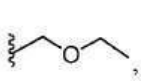
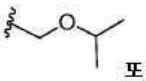
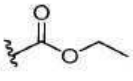
[2112] R^{2a}는 H 또는  이며;

[2113] R^{8a}는 H이고;

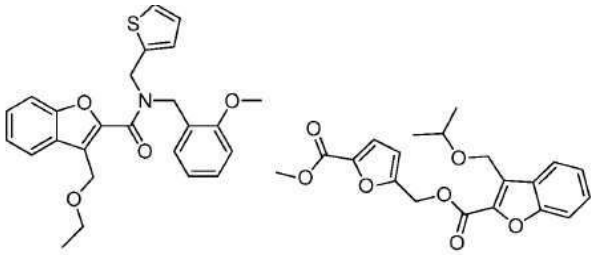
[2114] R^{9a}는 H이고;

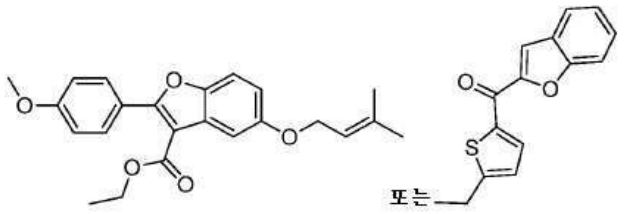
[2115] R^{10a}는  ,  , 또는

[2116]  이며;

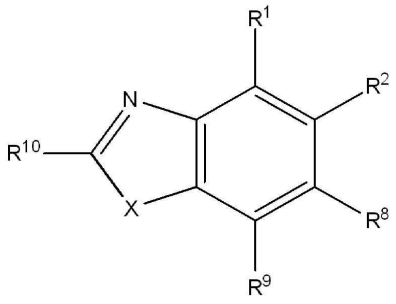
[2117] R^{11a}는 H,  ,  또는  이다.

[2118] 일 실시형태에서, 화학식 XIIIa의 화합물은 하기이다:

[2119] 

[2120] 

[2121] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 조성물 및 방법에 사용하기 위한 화합물은 하기 화학식 XIV 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[2122] 

[2123] 화학식 XIV

[2124] 식 중, R^1, R^2, R^8, R^9 및 R^{10}은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2125] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[2126] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

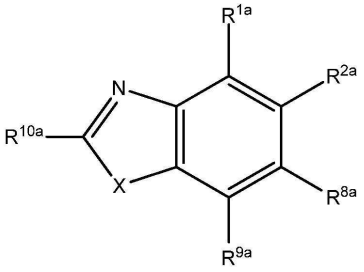
[2127] R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[2128] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

[2129] p는 0 내지 2이며; 그리고

[2130] X는 S 또는 NR^5이다.

[2131] 또 다른 실시형태에서, 화학식 XIV의 화합물은 하기 화학식 XIVa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[2132] 

[2133] 화학식 XIVa

[2134] 식 중, R^{1a}, R^{8a} 및 R^{9a}는 H, 알킬 또는 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2135] R^{2a}는 H, 알킬, 할로, $C(O)R^4$ 및 $S(O)_pR^4$이며;

[2136] R^{10a}는 헤테로사이클릴, -알킬NR^6R^7 또는 NR^6R^7이고;

[2137] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[2138] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

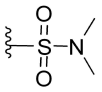
[2139] R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

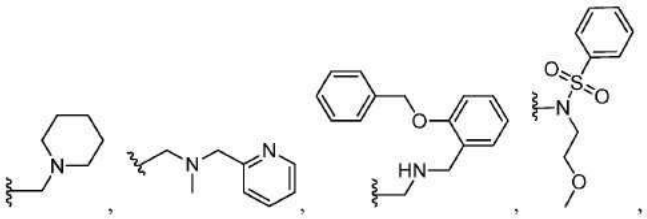
[2140] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

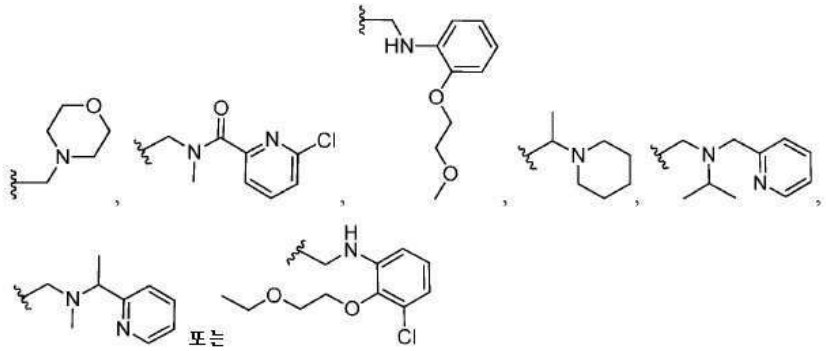
[2141] p는 0 내지 2이며; 그리고

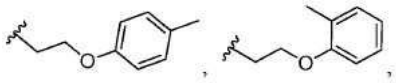
[2142] X는 S 또는 NR^5이다.

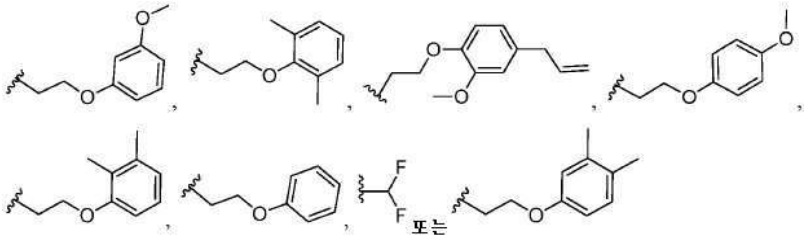
[2143] 일 실시형태에서, R^{1a}, R^{8a} 및 R^{9a}는 H이고;

[2144] R^{2a}는 H 또는  이며;

[2145] R^{10a}는 

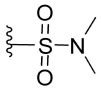
[2146]  이고;

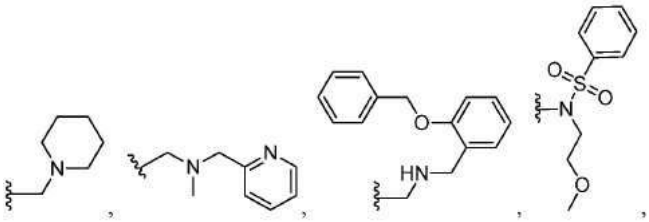
[2147] R^5는 H, 메틸, *n*-프로필, 

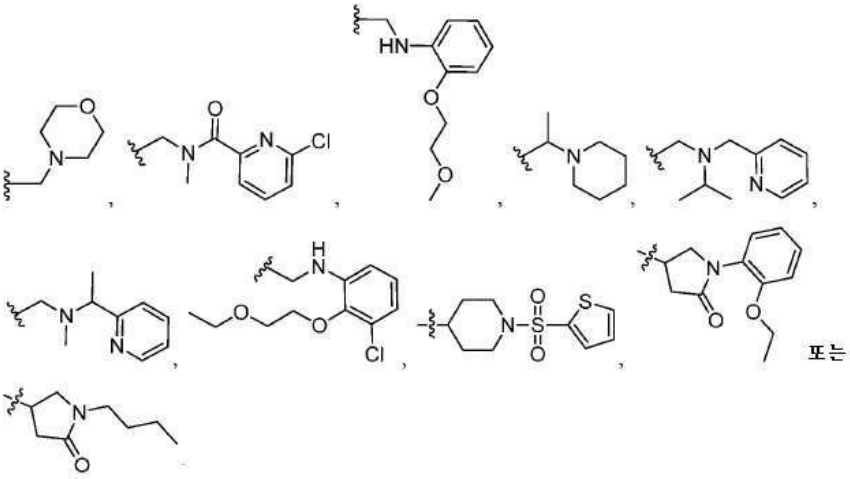
[2148]  이며;

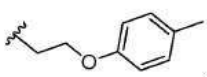
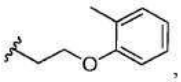
[2149] X는 S 또는 NR^5이다.

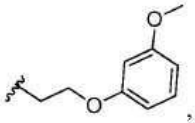
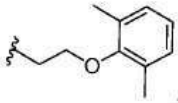
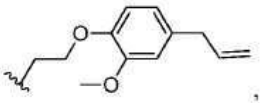
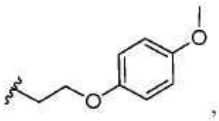
[2150] 일 실시형태에서, R^{1a}, R^{8a} 및 R^{9a}는 H이고;

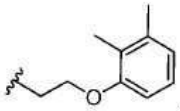
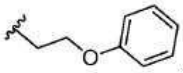
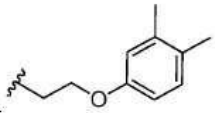
[2151] R^{2a}는 H, -CO(O)Et, 또는  이고;

[2152] R^{10a}는 

[2153]  이며;

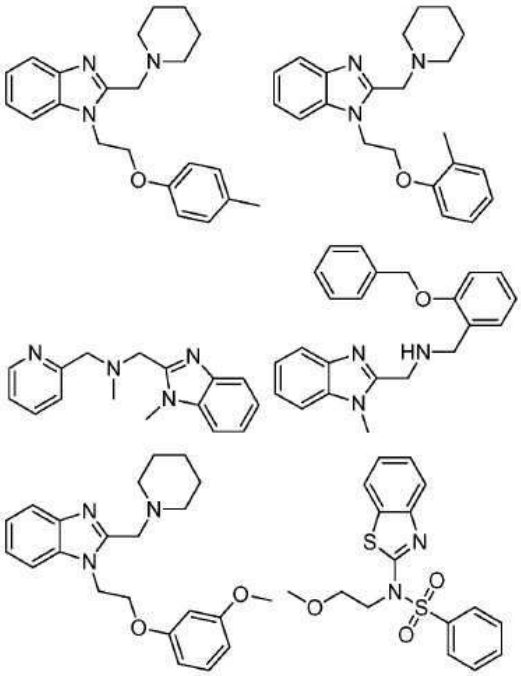
[2154] R^5는 H, 메틸, *n*-프로필,  ,  ,

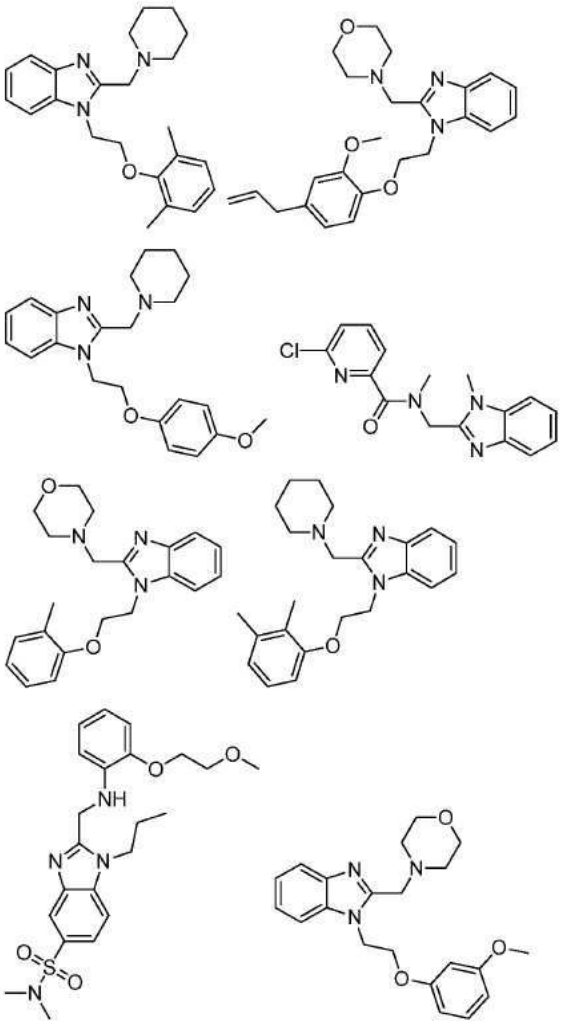
 ,  ,  ,  ,

[2155]  ,  , , 또는  이며; 그리고

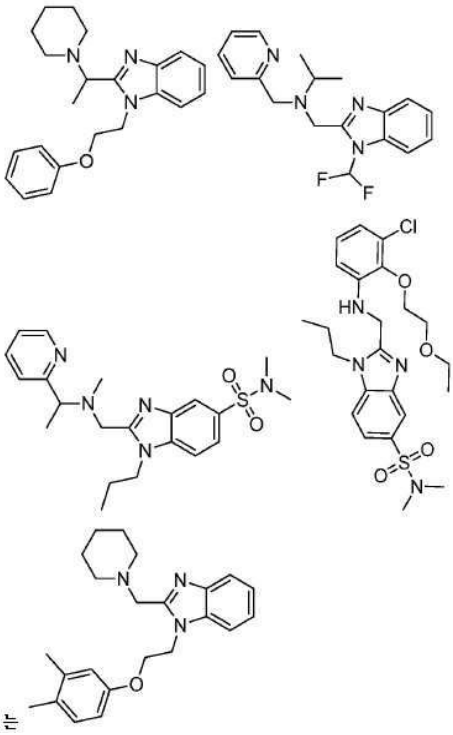
[2156] X는 S 또는 NR^5이다.

[2157] 일 실시형태에서, 화학식 XIVa의 화합물은 하기이다:

[2158] 

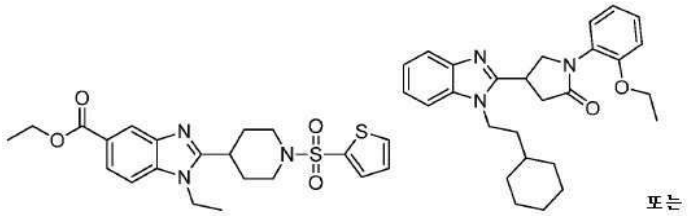


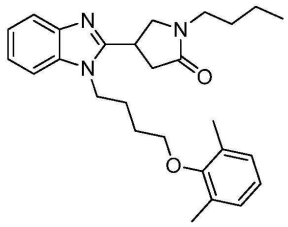
[2159]



[2160] 또는 .

[2161] 또 다른 실시형태에서, 화학식 XIVa의 화합물은 하기이다:

[2162] 

[2163] 
.

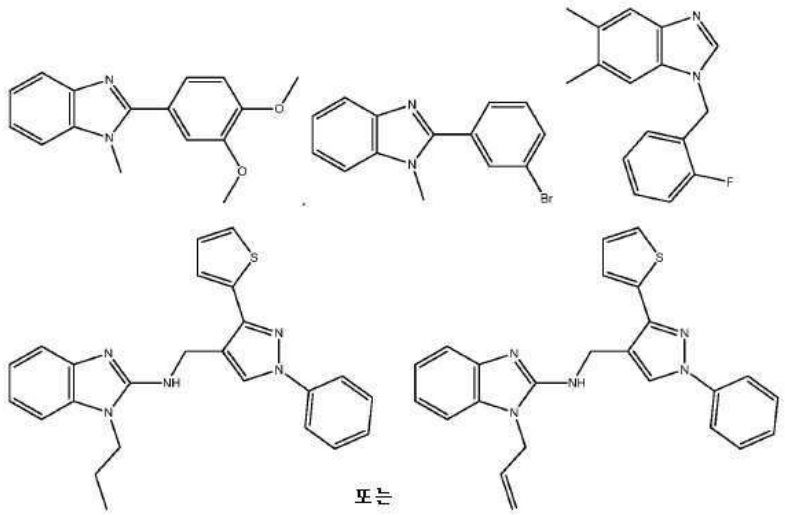
[2164] 일 실시형태에서, 화학식 XIV의 화합물이 선택되되, 단 R^{10}은 모르폴리노메틸, 피페리딘일메틸, 메틸피페리진일메틸, 모르폴리노-$CH(CH_3)$-, 피페리딘일-$CH(CH_3)$-, 메틸피페리진일-$CH(CH_3)$-이 아니고; R^5이 아릴옥시알킬 또는 아릴알킬이면, X는 NR^5가 아니다.

[2165] 또 다른 실시형태에서, 화학식 XIV의 화합물로 치료될 질환은 망막 종양이 아니다.

[2166] 일 실시형태에서, 화학식 XIVa의 화합물이 선택되되, 단 R^{10a}은 모르폴리노메틸, 피페리딘일메틸, 메틸피페리진일메틸, 모르폴리노-$CH(CH_3)$-, 피페리딘일-$CH(CH_3)$-, 메틸피페리진일-$CH(CH_3)$-이 아니고; R^5가 아릴옥시알킬 또는 아릴알킬이면 X는 NR^5가 아니다.

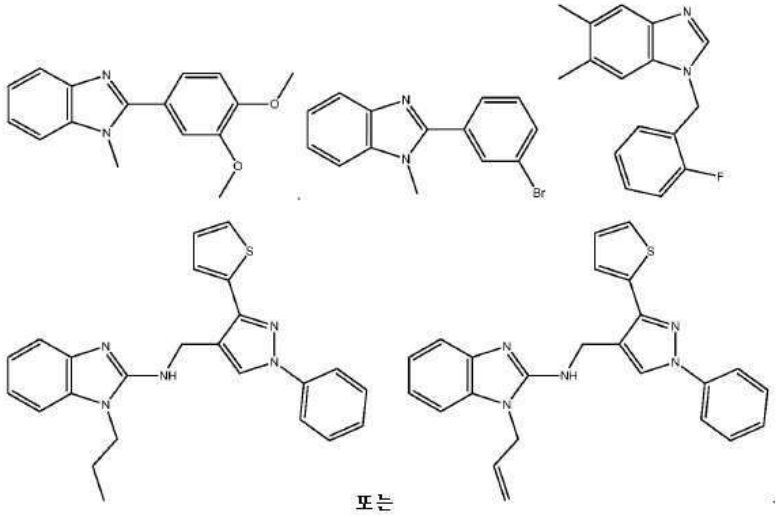
[2167] 또 다른 실시형태에서, 화학식 XIVa의 화합물로 치료될 질환은 망막 종양이 아니다.

[2168] 일 실시형태에서, 화학식 XIV의 화합물이 선택되되, 단 화합물은 하기가 아니다:

[2169] 

.

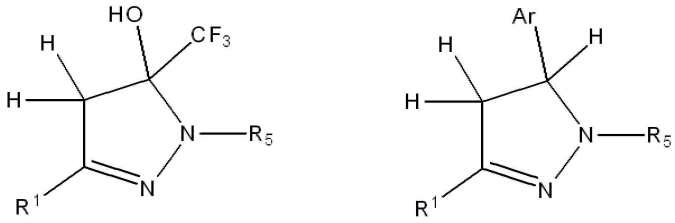
[2170] 일 실시형태에서, 화학식 XIVa의 화합물이 선택되되, 단 화합물은 하기가 아니다:



[2171]

[2172] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 조성물 및 방법에 사용하기 위한 화합물은 하기 화학식 XVa 또는 화학식 XVb 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[2173]



[2174] 화학식 XVa 화학식 XVb

[2175] 식 중, R^1은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2176] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[2177] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

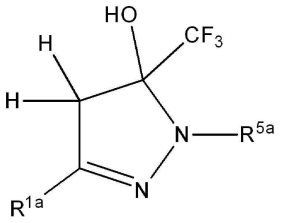
[2178] R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐 또는 헤테로아릴카보닐이며;

[2179] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

[2180] p는 0 내지 2이며; 그리고

[2181] Ar은 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[2182] 또 다른 실시형태에서, 화학식 XVa의 화합물은 하기 화학식 XVa1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[2183] 

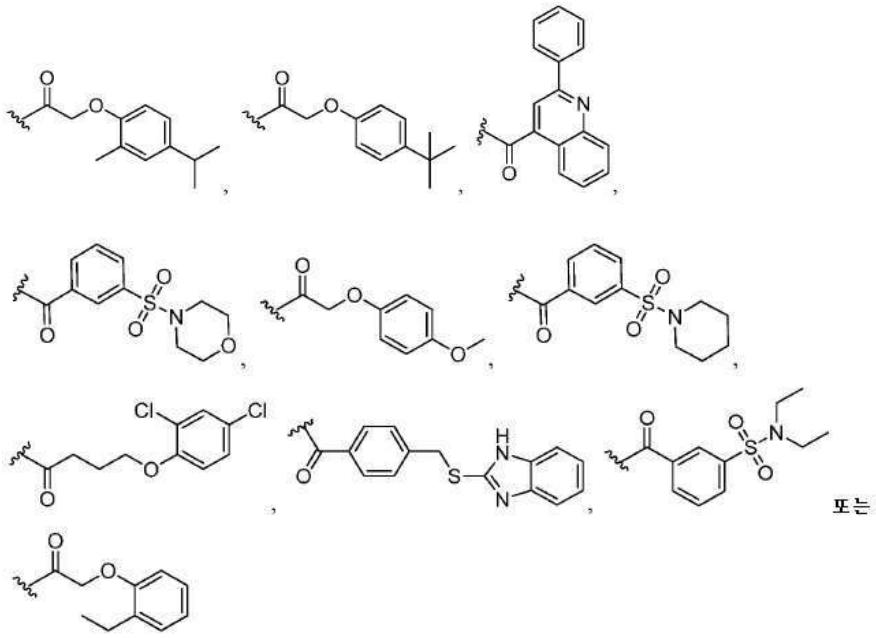
[2184] 화학식 XVa1

[2185] 식 중, R^{1a}는 H, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[2186] R^{5a}는 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐 또는 헤테로아릴카보닐이다.

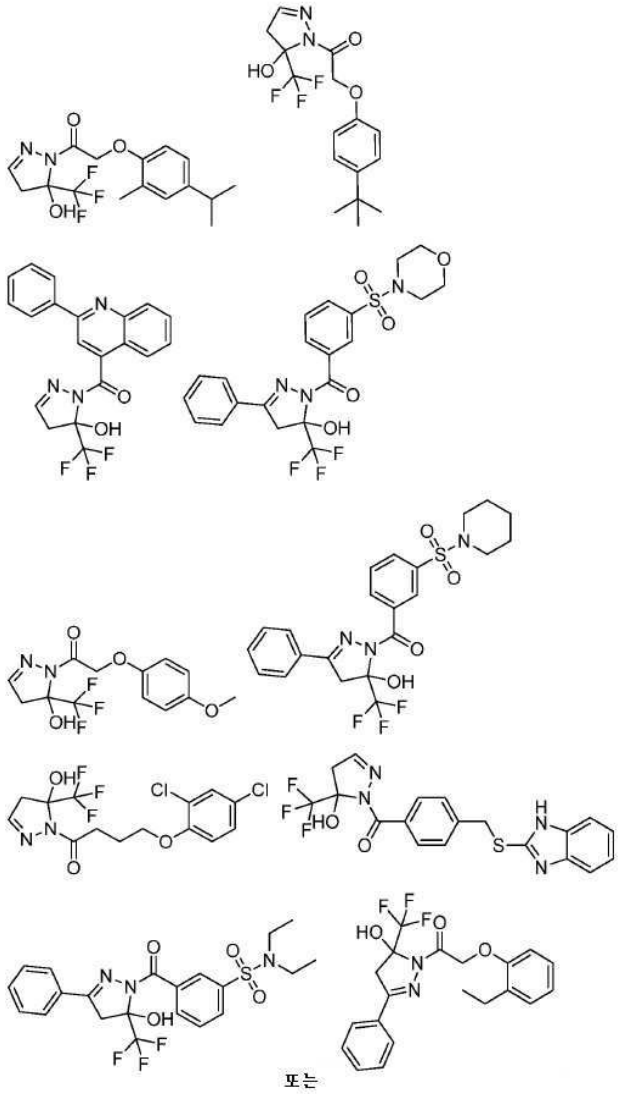
[2187] 일 실시형태에서, R^{1a}는 H, 페닐이고;

[2188] R^{5a}는 하기이다:

[2189] 

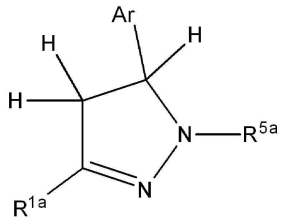
[2190] .

[2191] 일 실시형태에서, 화학식 XVa1의 화합물은 하기이다:

[2192] 

.

[2193] 또 다른 실시형태에서, 화학식 XVb의 화합물은 하기 화학식 XVb1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

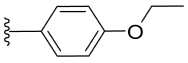
[2194] 

[2195] 화학식 XVb1

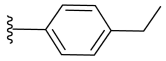
[2196] 식 중, R^{1a}는 H, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[2197] R^{5a}는 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐 또는 헤테로아릴카보닐이며;

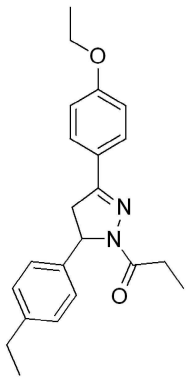
[2198] Ar은 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[2199] 일 실시형태에서, R^{1a}는  이고;

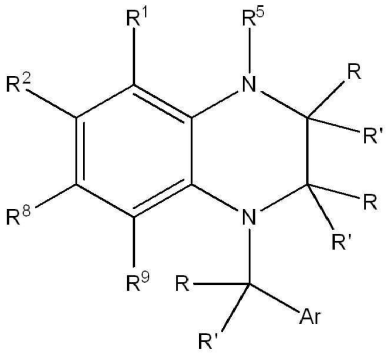
[2200] R^{5a}는 이며;

[2201] Ar은  이다.

[2202] 일 실시형태에서, 화학식 XVb1의 화합물은 하기이다:

[2203]  .

[2204] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 조성물 및 방법에 사용하기 위한 화합물은 하기 화학식 XVI 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[2205] 

[2206] 화학식 XVI

[2207] 식 중, $R^{1,}$ R^2, R^8 및 R^9는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2208] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[2209] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[2210] R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

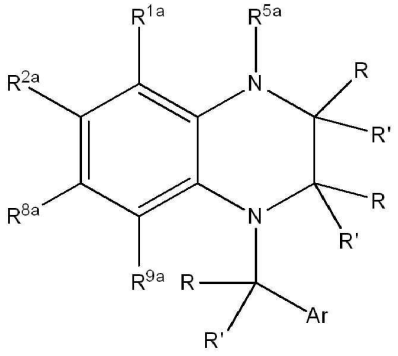
[2211] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

[2212] p는 0 내지 2이며;

[2213] R 및 R' 각각은 H, 알킬 또는 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[2214] Ar은 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[2215] 또 다른 실시형태에서, 화학식 XVI의 화합물은 하기 화학식 XVIa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[2216] 

[2217] 화학식 XVIa

[2218] 식 중, R^{1a}, R^{2a}, R^{8a} 및 R^{9a}는 H, 알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2219] R^{5a}는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

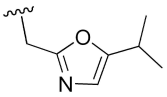
[2220] R^{6a} 및 R^{7a}는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^{6a}와 R^{7a}은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성한다.

[2221] p는 0 내지 2이며;

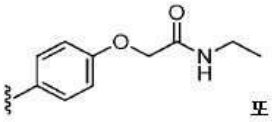
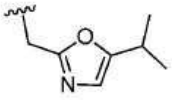
[2222] R 및 R' 각각은 H, 알킬 또는 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[2223] Ar은 아릴 또는 헤테로아릴이다.

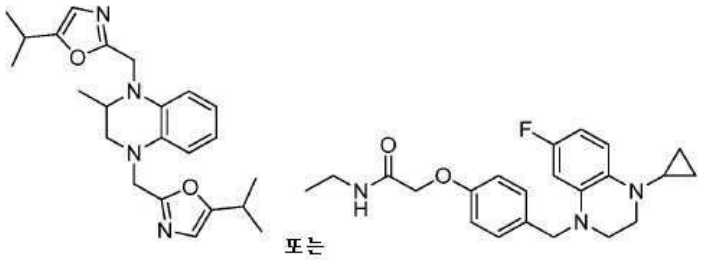
[2224] 일 실시형태에서, R^{1a}, R^{2a}, R^{8a} 및 R^{9a}는 H 및 F로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[2225] R^{5a}는 사이클로프로필 또는  이고;

[2226] R 및 R' 각각은 H 또는 메틸이며;

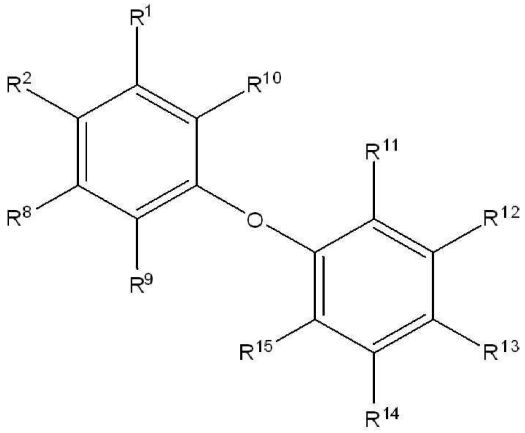
[2227] Ar은  또는  이다.

[2228] 일 실시형태에서, 화학식 XVIa의 화합물은 하기이다:

[2229] 

.

[2230] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 조성물 및 방법에 사용하기 위한 화합물은 하기 화학식 XVII 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[2231] 

[2232] 화학식 XVII

[2233] 식 중, R^1, R^2, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} 및 R^{15}는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2234] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[2235] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

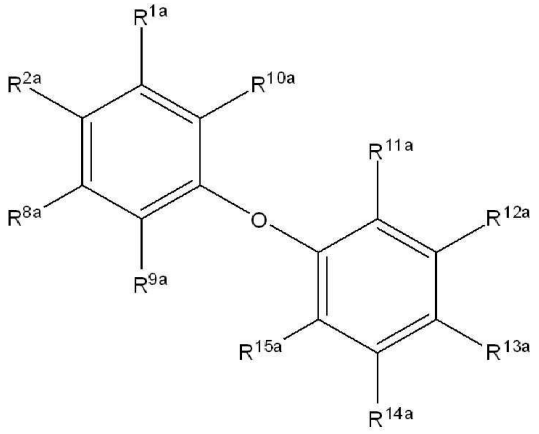
[2236] R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[2237] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

[2238] p는 0 내지 2이다.

[2239] 또 다른 실시형태에서, 화학식 XVII의 화합물은 화학식 XVIIa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[2240]



[2241] 화학식 XVIIa

[2242] 식 중, R^{1a}, R^{2a}, R^{8a}, R^{9a}, R^{10a}, R^{12a}, R^{13a}, R^{14a} 및 R^{15a}는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2243] R^{11a}는 $NR^{6a}R^{7a}$이며;

[2244] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[2245] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[2246] R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[2247] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

[2248] $R^{6'}$는 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이며;

[2249] $R^{7'}$는 H 또는 알킬이고, R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

[2250] p는 0 내지 2이다.

[2251] 일 실시형태에서, R^{1a}, R^{2a}, R^{8a}, R^{9a}, R^{10a}, R^{12a}, R^{13a}, R^{14a} 및 R^{15a}는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2252] R^{11a}는 $NR^{6a}R^{7a}$이며;

[2253] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[2254] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아

르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[2255] R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[2256] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

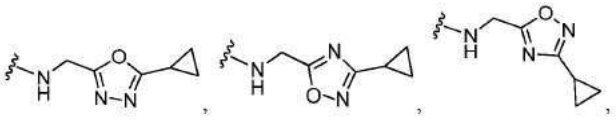
[2257] R^6은 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이며;

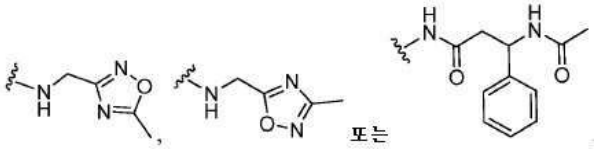
[2258] $R^{7'}$는 H 또는 알킬이고, R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

[2259] p는 0 내지 2이다.

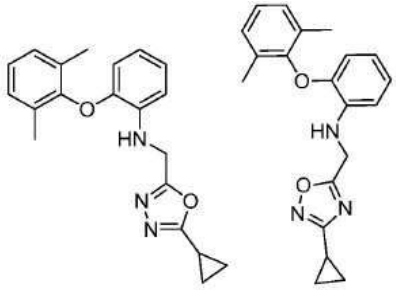
[2260] 일 실시형태에서, 식 중, R^{1a}, R^{2a}, R^{8a}, R^{9a}, R^{10a}, R^{12a}, R^{13a}, R^{14a} 및 R^{15a}는 H, 메틸, F, 트라이플루오로메틸, 또는 OEt로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

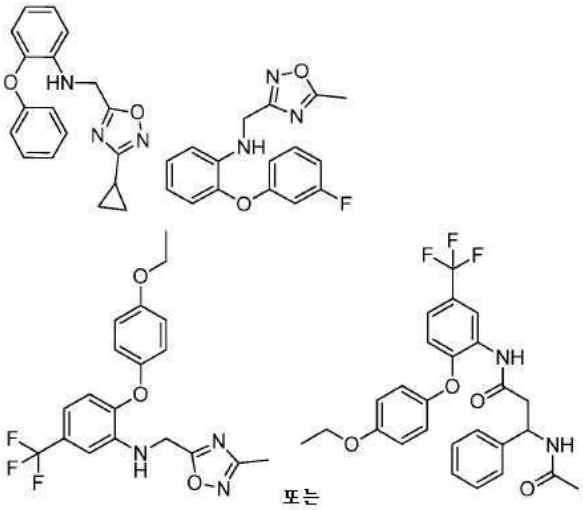
[2261] R^{11a}는 하기이다:

[2262] 

[2263] 

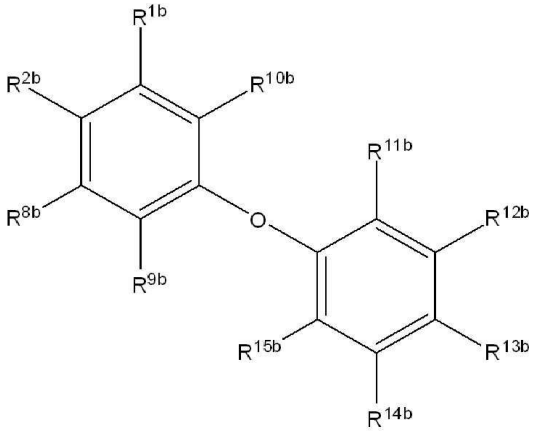
[2264] 일 실시형태에서, 화학식 XVIIa의 화합물은 하기이다:

[2265] 

[2266] 

.

[2267] 또 다른 실시형태에서, 화학식 XVII의 화합물은 화학식 XVIIb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[2268] 

[2269] 화학식 XVIIb

[2270] 식 중, R^{1a}, R^{2a}, R^{8a}, R^{9a}, R^{10a}은 H, 알킬, 할로 및 OR^3으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2271] R^{11a}, R^{12a}, R^{13a}, R^{14a} 및 R^{15a}는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2272] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[2273] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[2274] R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[2275] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

[2276] $R^{6'}$는 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이며;

[2277] $R^{7'}$는 H 또는 알킬이고, R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

[2278] p는 0 내지 2이다.

[2279] 일 실시형태에서, R^{1b}, R^{2b}, R^{8b}, R^{9b}, R^{10b}는 H, 알킬, 할로 및 OR^3으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2280] R^{11b}, R^{12b}, R^{13b}, R^{14b} 및 R^{15b}는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2281] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[2282] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

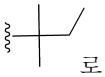
[2283] R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[2284] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

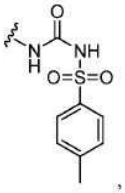
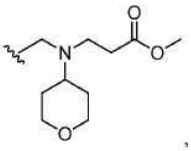
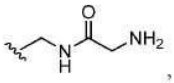
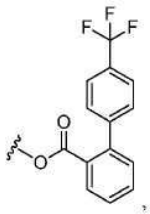
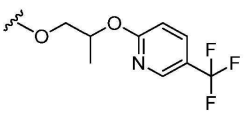
[2285] R^6은 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이며;

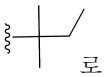
[2286] $R^{7'}$는 H 또는 알킬이고, R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

[2287] p는 0 내지 2이다.

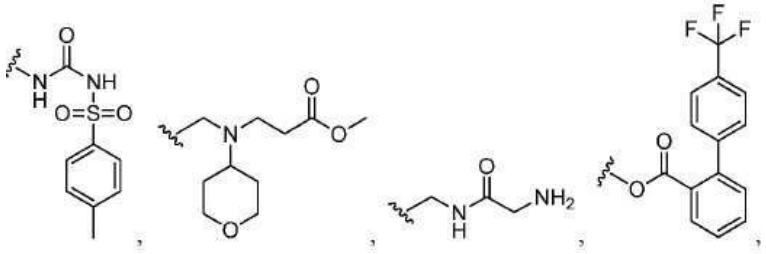
[2288] 일 실시형태에서, 식 중, R^{1a}, R^{2a}, R^{8a}, R^{9a}, R^{10a}는 H, F, OMe, OPh, CF_3 및  로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

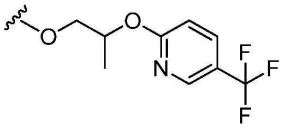
[2289] R^{11a}, R^{12a}, R^{13a}, R^{14a} 및 R^{15a}는 H, CF_3,

[2290]  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

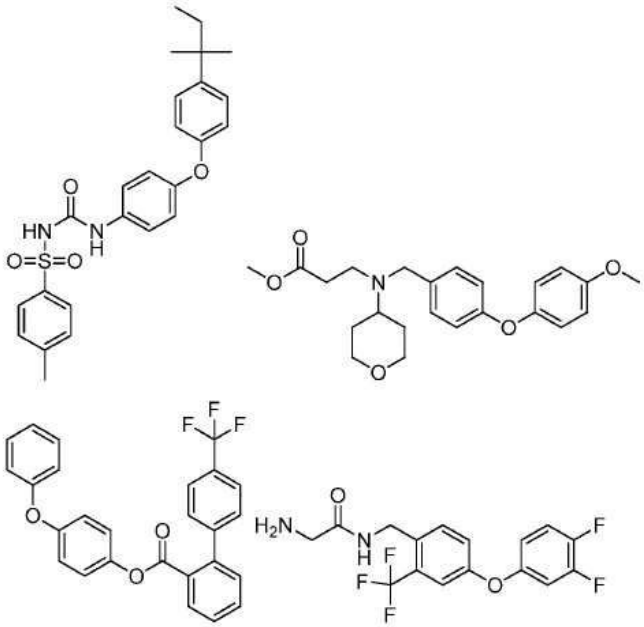
[2291] 일 실시형태에서, 식 중, R^{1b}, R^{2b}, R^{8b}, R^{9b}, R^{10b}는 H, F, OMe, OPh, CF_3 및  로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

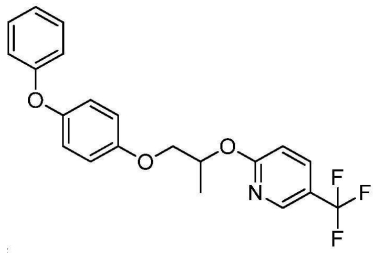
[2292] R^{11b}, R^{12b}, R^{13b}, R^{14b} 및 R^{15b}는 H, CF_3,

[2293]  및

[2294]  로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

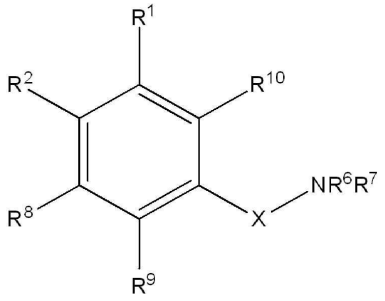
[2295] 일 실시형태에서, 화학식 XVIIb의 화합물은 하기이다:

[2296] 

[2297] 또는  이다.

[2298] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 조성물 및 방법에 사용하기 위한 화합물은 하기 화학식 XVIII 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[2299]



[2300] 화학식 XVIII

[2301] 식 중, R^1, R^2, R^8, R^9 및 R^{10}은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2302] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[2303] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[2304] R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

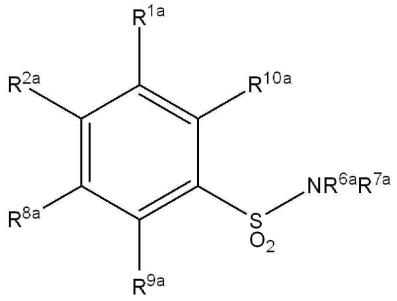
[2305] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

[2306] p는 0 내지 2이며; 그리고

[2307] X는 $S(O)_p$ 또는 CR_2이고, 식 중 각각의 R은 수소 및 저급 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[2308] 또 다른 실시형태에서, 화학식 XVIII의 화합물은 화학식 XVIIIa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[2309]



[2310] 화학식 XVIIIa

[2311] 식 중, R^{1a}, R^{2a}, R^{8a}, R^{9a} 및 R^{10a}는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 나이트로, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2312] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬

카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[2313] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

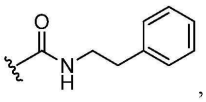
[2314] R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

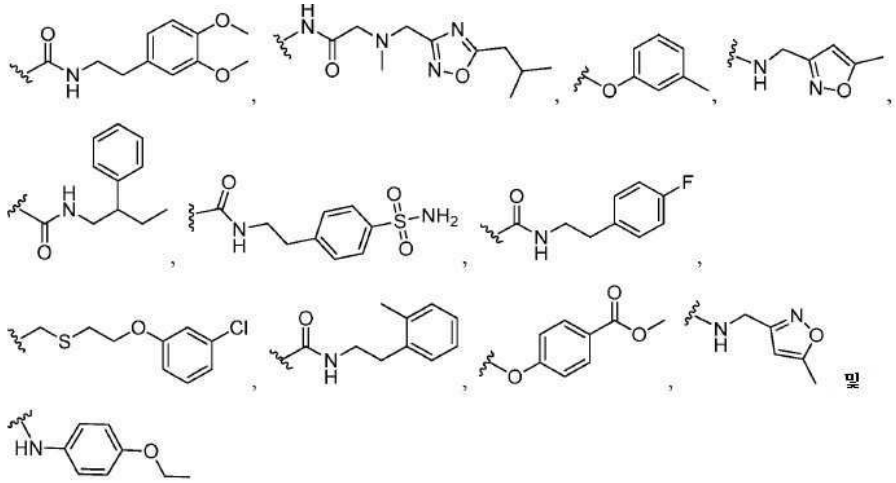
[2315] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

[2316] R^{6a} 및 R^{7a}는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^{6a}와 R^{7a}은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

[2317] p는 0 내지 2이다.

[2318] 일 실시형태에서, R^{1a}, R^{2a}, R^{8a}, R^{9a} 및 R^{10a}는 H, CH_3, Cl, CF_3, NO_2, OCH_3,

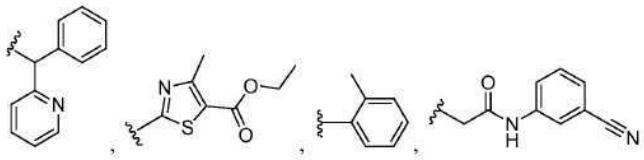
[2319]  ,

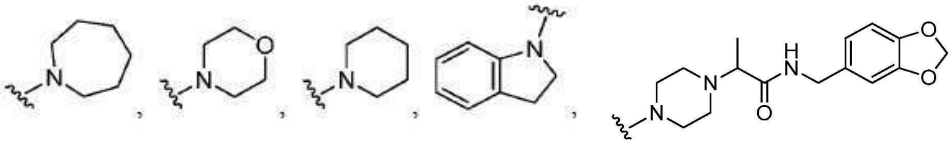


[2320]

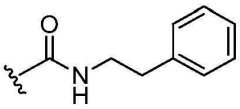
[2321] 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

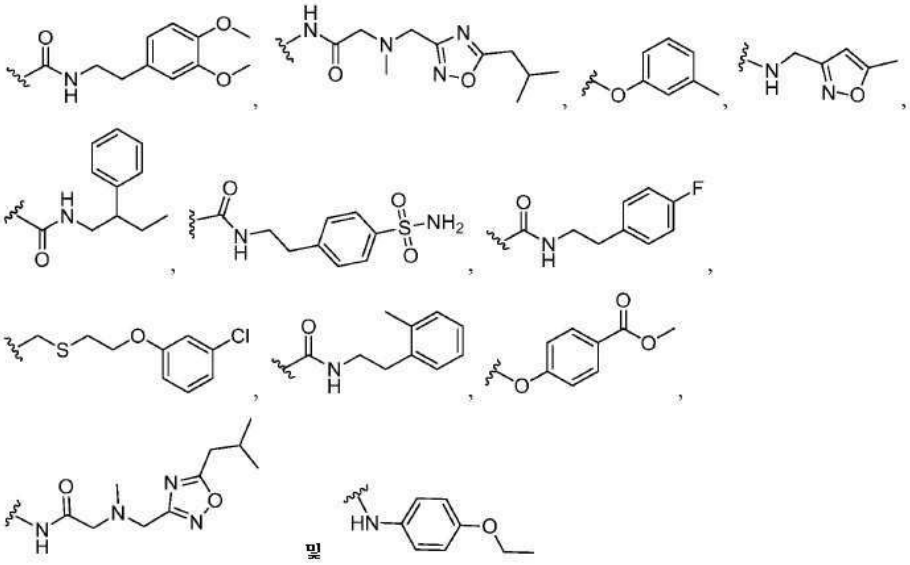
[2322] R^6 및 R^7은 수소, CH_3, CH_2CH_3 사이클로프로필,

[2323]  로부터 독립적으로 선택되고, R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 하기를 형성한다:



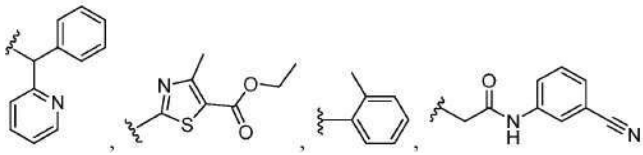
[2324] 일 실시형태에서, R^{1a}, R^{2a}, R^{8a}, R^{9a} 및 R^{10a}는 H, CH_3, Cl, CF_3, NO_2, OCH_3,

[2325] 

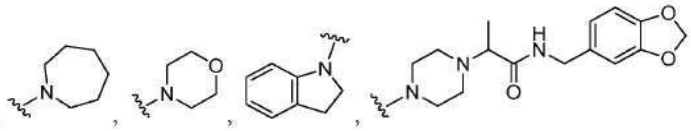


[2326] 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

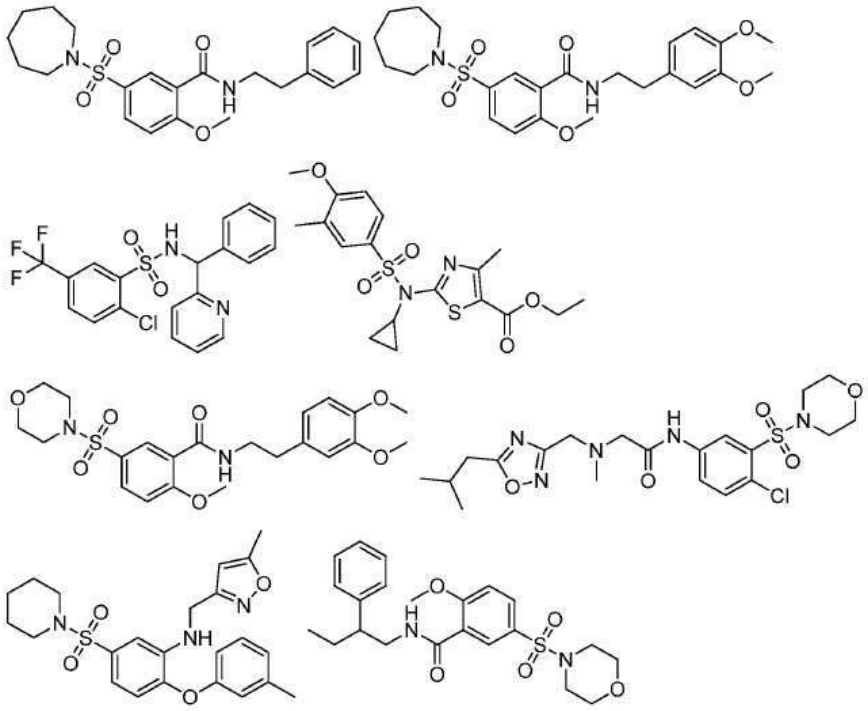
[2327] R^{6a} 및 R^{7a}는 수소, CH_3, CH_2CH_3 사이클로프로필,

[2328] 

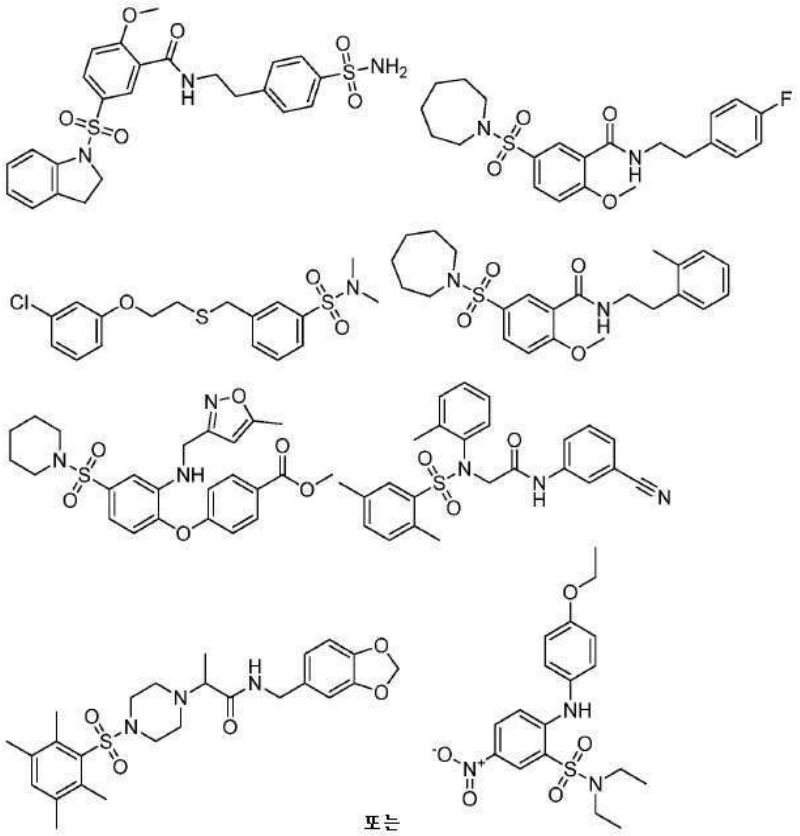
로부터 독립적으로 선택되고, R^{6a}와 R^{7a}은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 하기를 형성한다:



[2329] 일 실시형태에서, 화학식 XVIIIa의 화합물은 하기이다:



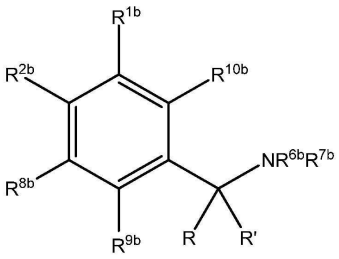
[2330]



[2331]

또 다른 실시형태에서, 화학식 XVIII의 화합물은 화학식 XVIIIb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[2333]



[2334] 화학식 XVIIIb

[2335] 식 중, R^{1b}, R^{2b}, R^{8a}, R^{9b} 및 R^{10b}는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 나이트로, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2336] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[2337] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[2338] R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[2339] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

[2340] R^{6b} 및 R^{7b}는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^{6b}와 R^{7b}는 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

[2341] R 및 R'는 수소 및 저급 알킬로부터 독립적으로 선택되며;

[2342] p는 0 내지 2이다.

[2343] 또 다른 실시형태에서, R^{1b}, R^{2b}, R^{8b}, R^{9b} 및 R^{10b}는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 나이트로, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2344] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[2345] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[2346] R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

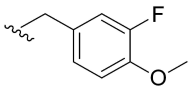
[2347] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

[2348] R^{6b} 및 R^{7b}는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^{6b}와 R^{7b}는 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

[2349] R 및 R'는 수소 및 저급 알킬로부터 독립적으로 선택되며;

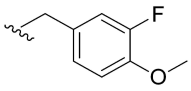
[2350] p는 0 내지 2이다.

[2351] 일 실시형태에서, R^{1b}, R^{2b}, R^{8a}, R^{9b} 및 R^{10b}는 H, OCH_3, SCF_3로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2352] R^{6b} 및 R^{7b}는 CH_3 및  로부터 독립적으로 선택되며; 그리고

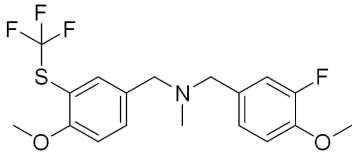
[2353] R 및 R'는 H이다.

[2354] 또 다른 실시형태에서, R^{1b}, R^{2b}, R^{8b}, R^{9b} 및 R^{10b}는 H, OCH_3, SCF_3로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2355] R^{6b} 및 R^{7b}는 CH_3 및  로부터 독립적으로 선택되며; 그리고

[2356] R 및 R'는 H이다.

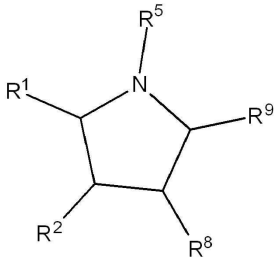
[2357] 일 실시형태에서, 화학식 XVIIIb의 화합물은

[2358]  이다.

[2359] 일 실시형태에서, 화학식 XVIII의 화합물이 선택되되, 단 X가 CH_2이면, NR^6R^7은 인돌리논 또는 벤조이미다졸론이 아니다.

[2360] 일 실시형태에서, 화학식 XVIIIb의 화합물이 선택되되, 단 R 및 R' 둘 다가 H이면, NR^6R^7은 인돌리논 또는 벤조이미다졸론이 아니다.

[2361] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 조성물 및 방법에 사용하기 위한 화합물은 하기 화학식 XIX 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[2362] 

[2363] 화학식 XIX

[2364] 식 중, R^1, R^2, R^8 및 R^9는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, 옥소, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2365] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

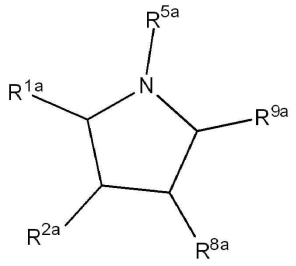
[2366] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[2367] R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 헤테로사이클릴카보닐, 헤테로아릴카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[2368] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

[2369] p는 0 내지 2이다.

[2370] 또 다른 실시형태에서, 화학식 XIX의 화합물은 화학식 XIXa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[2371]


[2372] 화학식 XIXa

[2373] 식 중, R^{1a}, R^{2a}, R^{8a} 및 R^{9a}는 H, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 옥소 및 $C(O)R^4$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

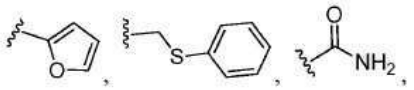
[2374] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

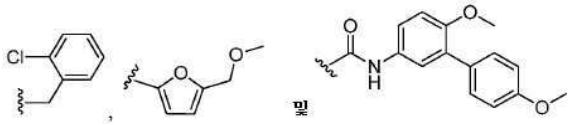
[2375] R^{5a}는 알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 헤테로사이클릴카보닐, 헤테로아릴카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[2376] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

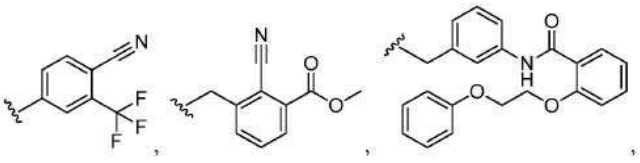
[2377] p는 0 내지 2이다.

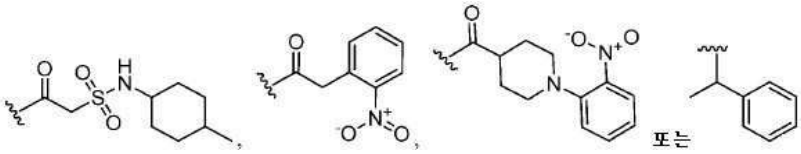
[2378] 일 실시형태에서, R^{1a}, R^{2a}, R^{8a} 및 R^{9a}는 H, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, NO_2,



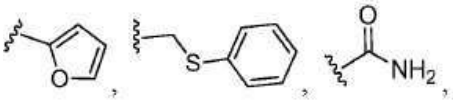
[2379] 
로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

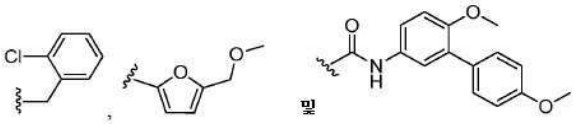
[2380] R^{5a}는 하기이다:



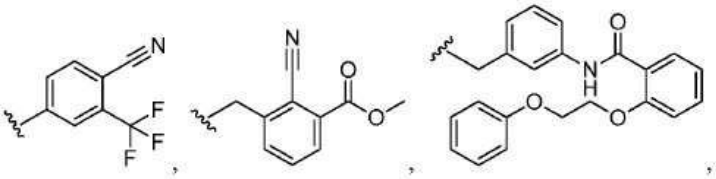
[2381] 
.

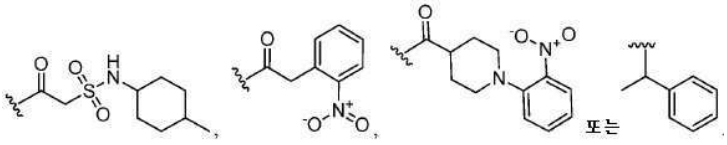
[2382] 또 다른 실시형태에서, R^{1a}, R^{2a}, R^{8a} 및 R^{9a}는 H, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 옥소,



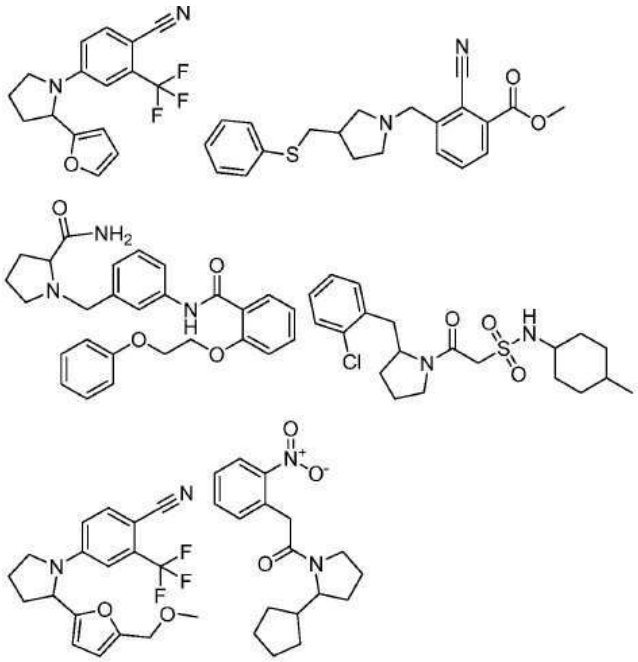
[2383] 
로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[2384] R^{5a}는 하기이다:

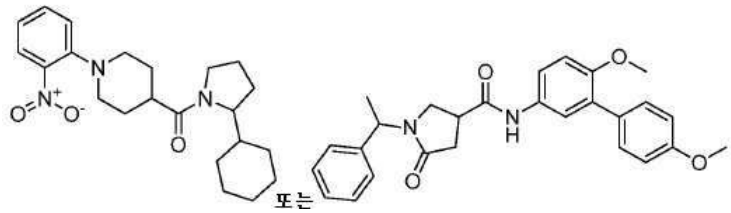


[2385] 

[2386] 일 실시형태에서, 화학식 XIXa의 화합물은 또는 하기이다:



[2387]



[2388] 또는 .

[2389] 일 실시형태에서, 화학식 XIX의 화합물이 선택되되, 단 화합물은 하이드라자이드, 마크로사이클, 티에노피리딘 또는 티에노피리미딘을 함유하지 않는다.

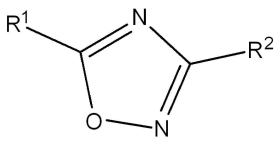
[2390] 또 다른 실시형태에서, 화학식 XIX의 화합물로 치료될 질환은 간세포 암이 아니다.

[2391] 일 실시형태에서, 화학식 XIXa의 화합물이 선택되되, 단 화합물은 하이드라자이드, 마크로사이클, 티에노피리딘 또는 티에노피리미딘을 함유하지 않는다.

[2392] 또 다른 실시형태에서, 화학식 XIXa의 화합물로 치료될 질환은 간세포 암이 아니다.

[2393] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 조성물 및 방법에 사용하기 위한 화합물은 하기 화학식 XX 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[2394]



[2395] 화학식 XX

[2396] 식 중, R^1 및 R^2는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2397] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[2398] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아

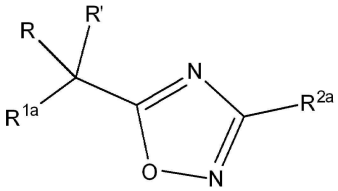
르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[2399] R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[2400] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

[2401] p는 0 내지 2이다.

[2402] 또 다른 실시형태에서, 화학식 XX의 화합물은 하기 화학식 XXa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[2403] 

[2404] 화학식 XXa

[2405] 식 중, R^{1a}는 OR^3, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 또는 NR^6R^7이고;

[2406] R^{2a}는 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며;

[2407] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

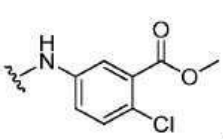
[2408] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

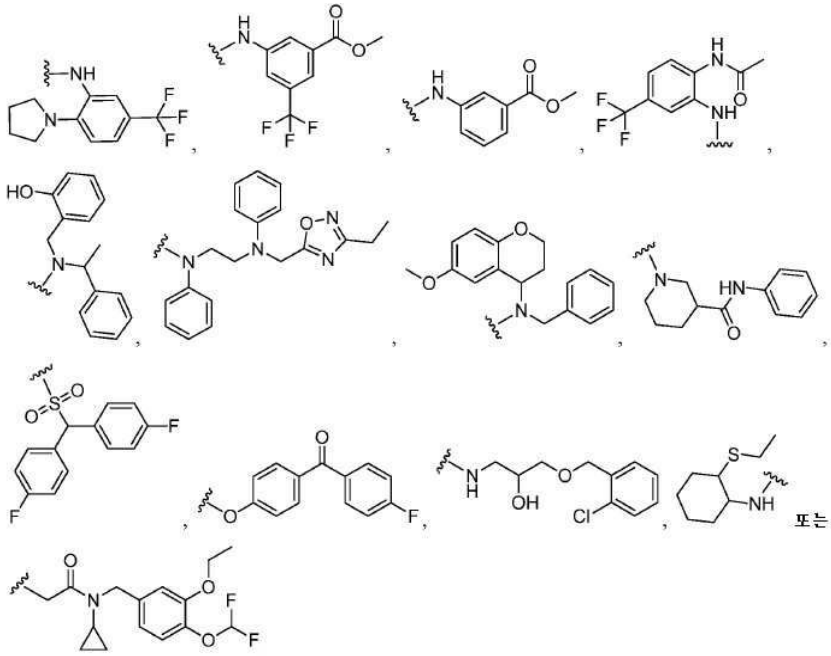
[2409] R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

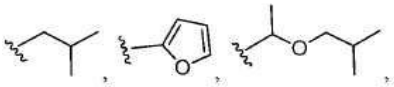
[2410] R^6 및 R^7는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

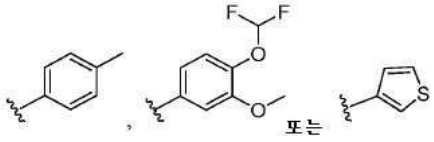
[2411] R 및 R'는 수소 및 저급 알킬로부터 독립적으로 선택되며;

[2412] p는 0 내지 2이다.

[2413] 일 실시형태에서, R^{1a}는 CH_3, Bn,  , ,

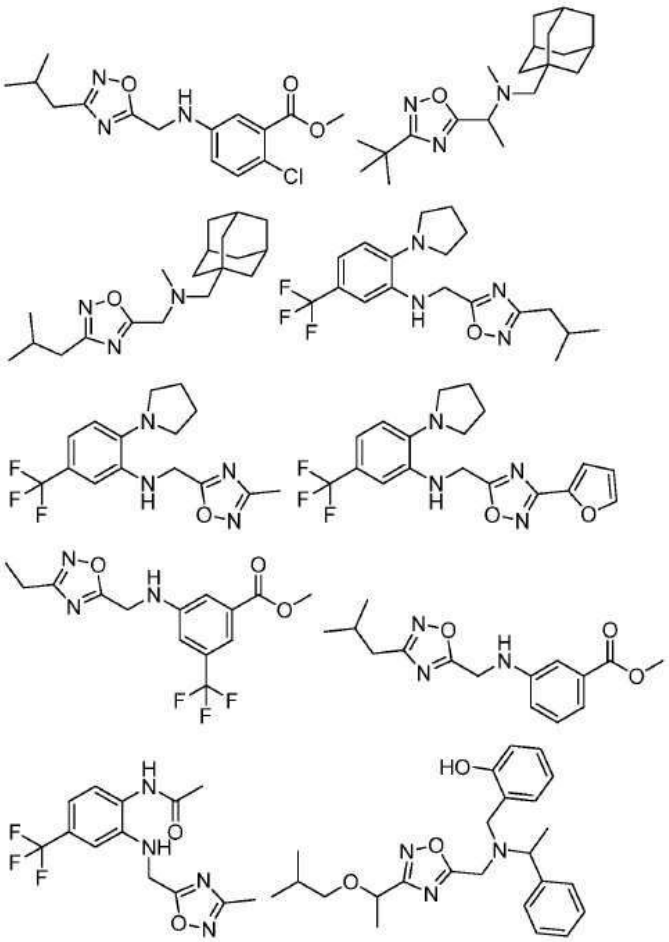
[2414]  또는 이고;

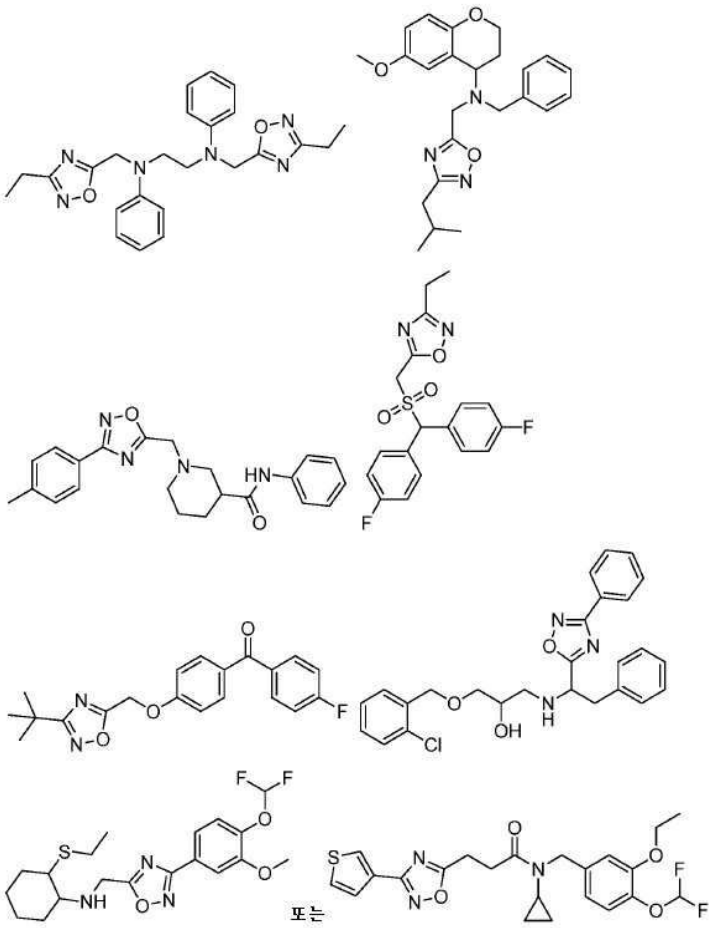
[2415] R^{2a}는 CH_3, CH_2CH_3, *t*-Bu, Ph, 

[2416]  또는 이며; 그리고

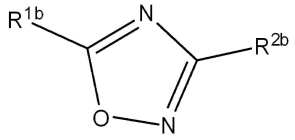
[2417] R 및 R'는 수소 및 CH_3로부터 독립적으로 선택된다.

[2418] 일 실시형태에서, 화학식 XXa의 화합물은 하기이다:

[2419] 

[2420] 

[2421] 또 다른 실시형태에서, 화학식 XX의 화합물은 하기 화학식 XXb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[2422] 

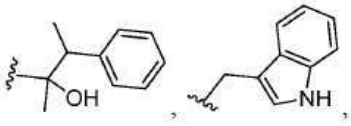
[2423] 화학식 XXb

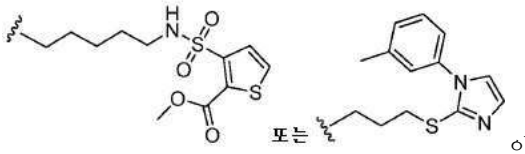
[2424] 식 중, R^{1b}는 알킬, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이고;

[2425] R^{2b}는 아릴, 헤테로아릴 또는 $C(R)(R')NR^6R^7$이며;

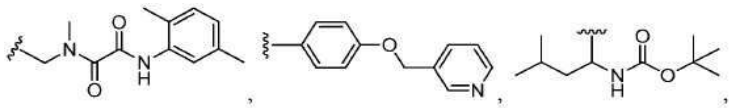
[2426] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고; 그리고

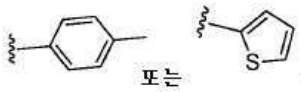
[2427] R 및 R'는 수소 및 저급 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[2428] 일 실시형태에서, R^{1b}는 CH_3, 

[2429] 

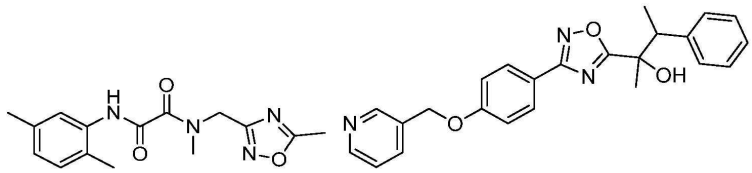
이고;

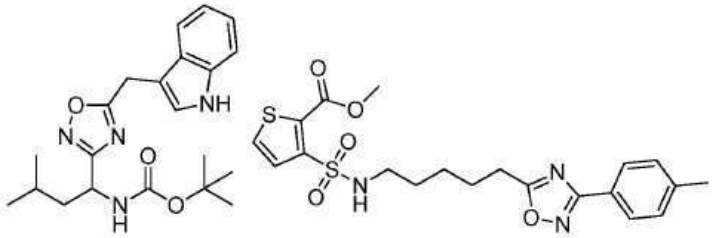
[2430] R^{2b}는 

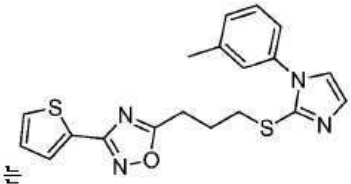
[2431] 

이다.

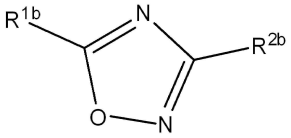
[2432] 일 실시형태에서, 화학식 XXb의 화합물은 하기이다:

[2433] 



[2434] 

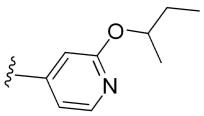
[2435] 또 다른 실시형태에서, 화학식 XX의 화합물은 하기 화학식 XXc의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

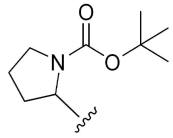
[2436] 

[2437] 화학식 XXc

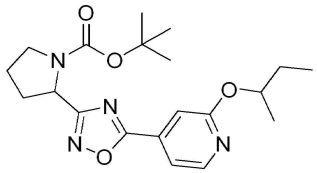
[2438] 식 중, R^{1b}는 아릴 또는 헤테로아릴이고; 그리고

[2439] R^{2b}는 헤테로사이클릴이다.

[2440] 일 실시형태에서, R^{1b}는  이고;

[2441] R^{2b}는  이다.

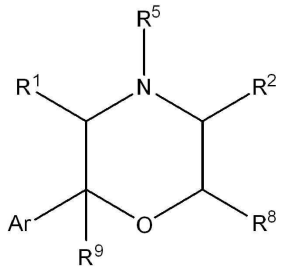
[2442] 일 실시형태에서, 화학식 XXc의 화합물은

[2443]  이다.

[2444] 일 실시형태에서, 화학식 XX의 화합물이 선택되되, 단 R^1이 피리딜이면, R^2는 페닐이 아니다.

[2445] 일 실시형태에서, 화학식 XX의 화합물이 선택되되, 단 R^2이 피리딜이면, R^1은 페닐 또는 사이클로헥실이 아니다.

[2446] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 조성물 및 방법에 사용하기 위한 화합물은 하기 화학식 XXI 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[2447] 

[2448] 화학식 XXI

[2449] 식 중, R^1, R^2 및 R^8은 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2450] R^9는 H 또는 알킬이며;

[2451] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[2452] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[2453] R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

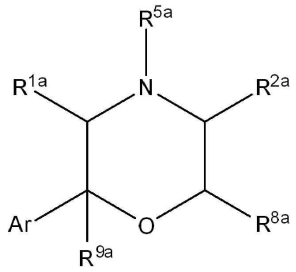
[2454] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

[2455] p는 0 내지 2이며; 그리고

[2456] Ar은 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[2457] 또 다른 실시형태에서, 화학식 XXI의 화합물은 화학식 XXIa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도

체이다:

[2458] 

[2459] 화학식 XXIa,

[2460] 식 중, R^{1a}, R^{2a} 및 R^{8a}는 H 또는 알킬이고;

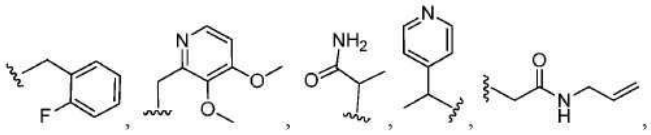
[2461] R^{9a}는 H 또는 알킬이며;

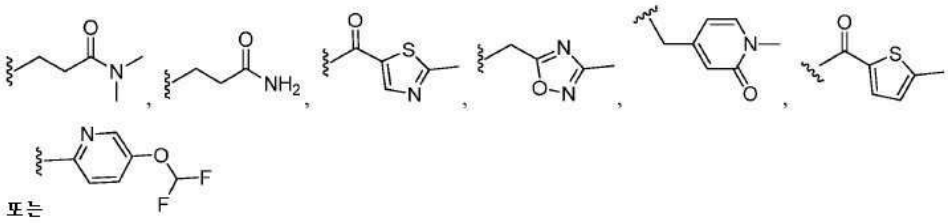
[2462] R^{5a}는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[2463] Ar은 아릴 또는 헤테로아릴이다.

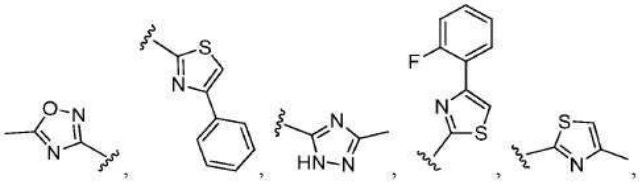
[2464] 일 실시형태에서, R^{1a}, R^{2a} 및 R^{8a}는 H이고;

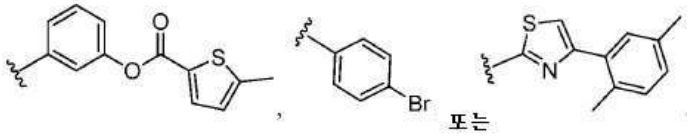
[2465] R^{9}는 H 또는 CH_3이며;

[2466] R^{5a}는 Bn, 

[2467] 

이고;

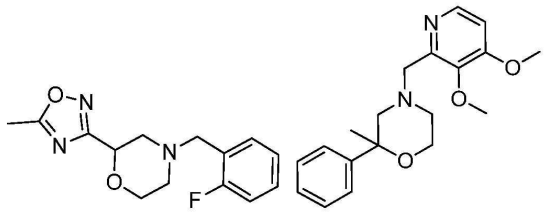
[2468] Ar은 Ph, 

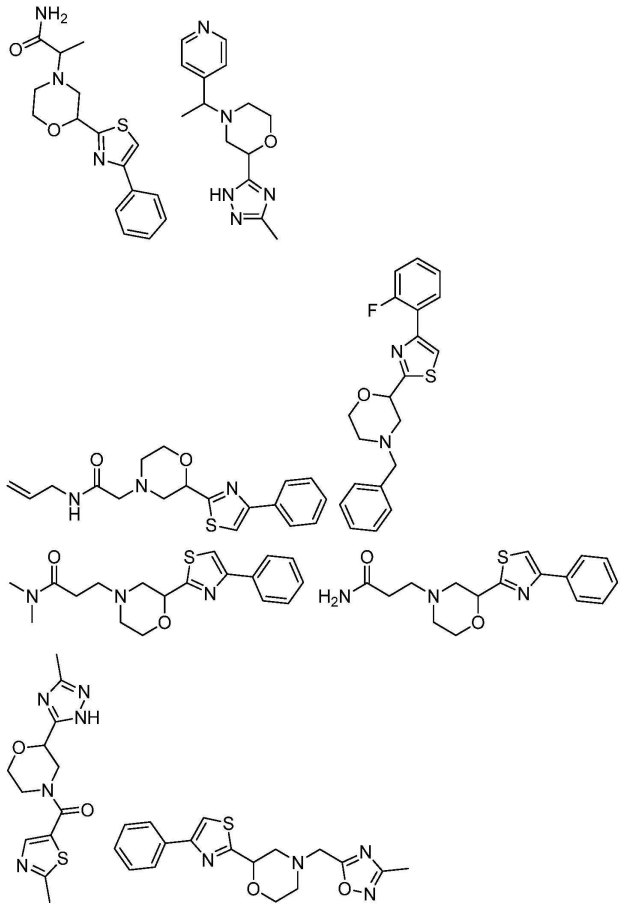
[2469] 

이다.

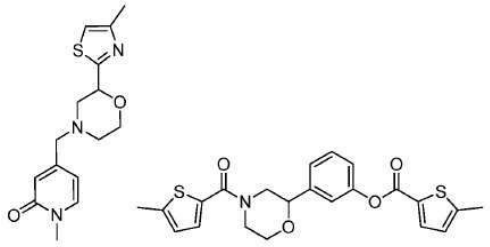
[2470] 일 실시형태에서, 화학식 XXIa의 화합물은 하기이다:

[2471]

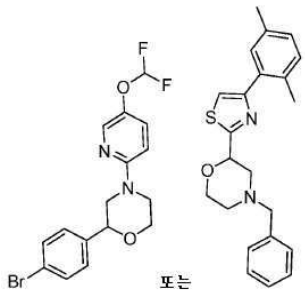




[2472]



[2473]



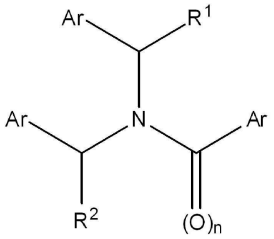
또는

.

[2474] 일 실시형태에서, 화학식 XXI의 화합물이 선택되되, 단 Ar이 피리딜이면, R^5는 페닐이 아니다.

[2475] 일 실시형태에서, 화학식 XXIa의 화합물이 선택되되, 단 Ar이 피리딜이면, R^5는 페닐이 아니다.

[2476] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 조성물 및 방법에 사용하기 위한 화합물은 하기 화학식 XXII 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[2477] 

[2478] 화학식 XXII

[2479] 식 중, R^1 및 R^2는 H, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로, 슈도할로, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ 및 NR^6R^7로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2480] R^3은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

[2481] R^4는 수소, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 알킬아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로사이클릴옥시, 사이클로알킬옥시, 아르알콕시 또는 $-NR^6R^7$이고;

[2482] R^5는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐 또는 아릴카보닐이며;

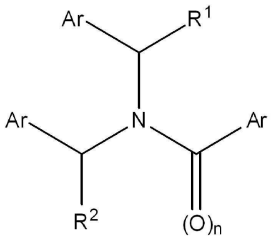
[2483] R^6 및 R^7은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 사이클로알킬설폰일 또는 알킬설폰일로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^6과 R^7은 합쳐져서 이들 모두가 부착되는 질소 원자를 포함하는 환식 구조를 형성하고;

[2484] n은 0 또는 1이고;

[2485] p는 0 내지 2이며; 그리고

[2486] 각각의 Ar은 아릴 또는 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된다.

[2487] 또 다른 실시형태에서, 화학식 XXII의 화합물은 하기 화학식 XXIIa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[2488] 

[2489] 화학식 XXIIa

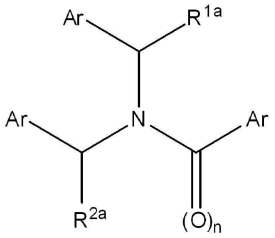
[2490] 식 중, R^{1a}는 H 또는 알킬이고;

[2491] R^{2a}는 H이고;

[2492] n은 0 또는 1이고; 그리고

[2493] 각각의 Ar은 아릴 또는 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된다.

[2494] 또 다른 실시형태에서, 화학식 XXIIa는 하기 화학식 XXIIa 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체이다:

[2495] 

[2496] 화학식 XXIIa

[2497] 식 중, R^{1a}는 H 또는 알킬이고;

[2498] R^{2a}는 H이고;

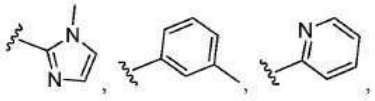
[2499] n은 0 또는 1이고; 그리고

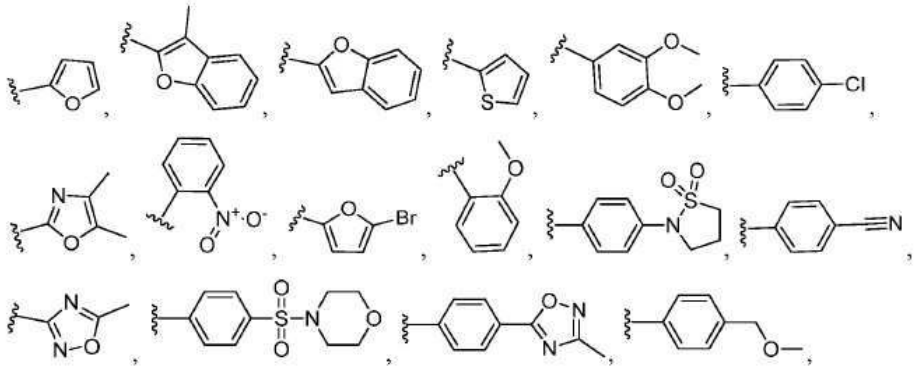
[2500] 각각의 Ar은 아릴 또는 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된다.

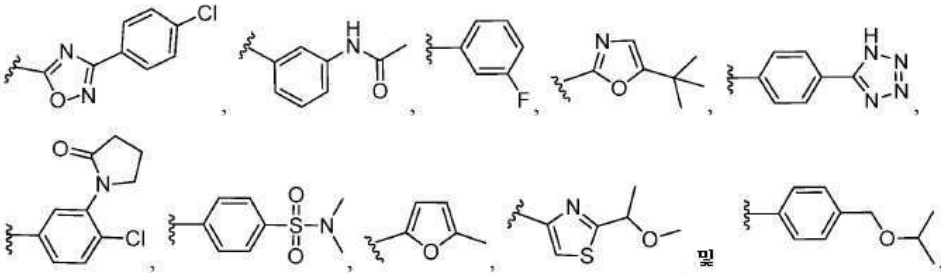
[2501] 일 실시형태에서, R^{1a}는 H 또는 CH_3이고;

[2502] R^{2a}는 H이고;

[2503] n은 0 또는 1이고; 그리고

[2504] Ar은 Ph, 

[2505] 

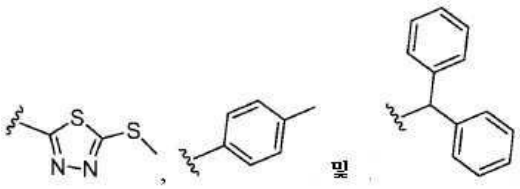
[2506]  및 로부터 독립적으로 선택된

다.

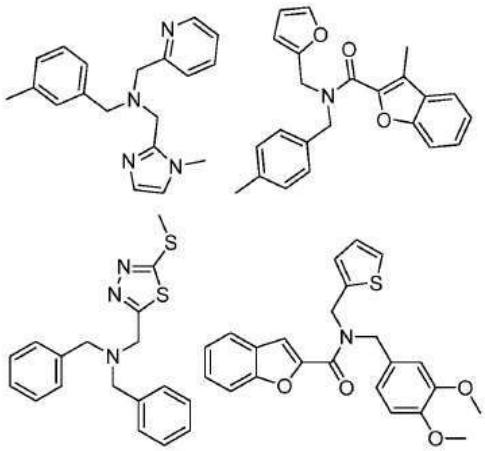
[2507] 일 실시형태에서, R^{1a}는 H 또는 CH_3이고;

[2508] R^{2a}는 H이고;

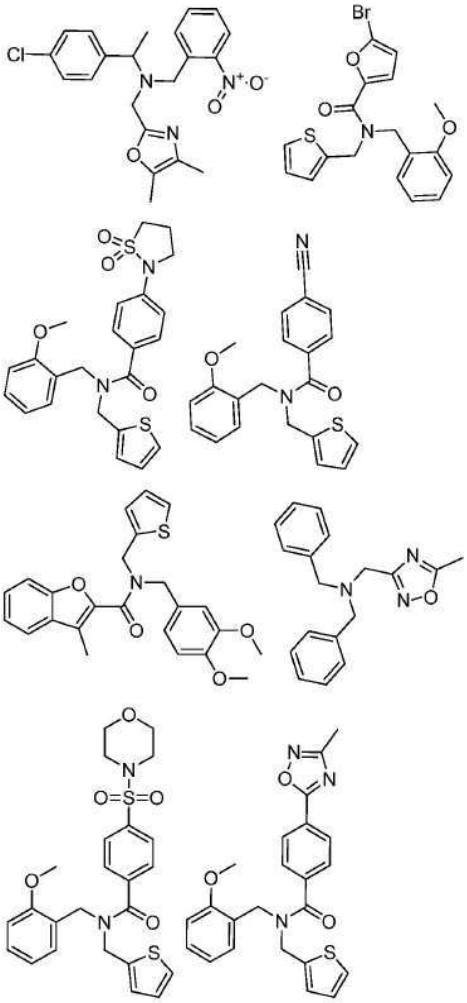
[2509] n은 0 또는 1이고; 그리고

[2510] Ar은  로부터 독립적으로 선택된다.

[2511] 일 실시형태에서, 화학식 XXIIa의 화합물은 하기이다:

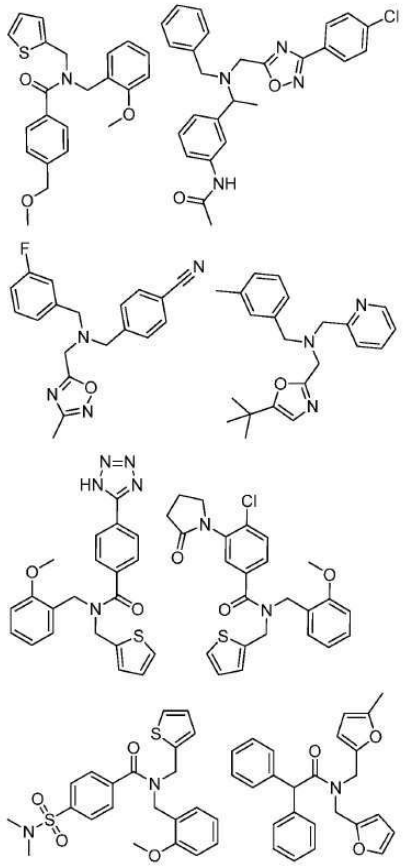


[2512]

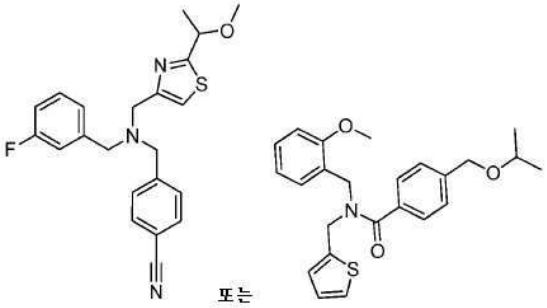


[2513]

[2514]



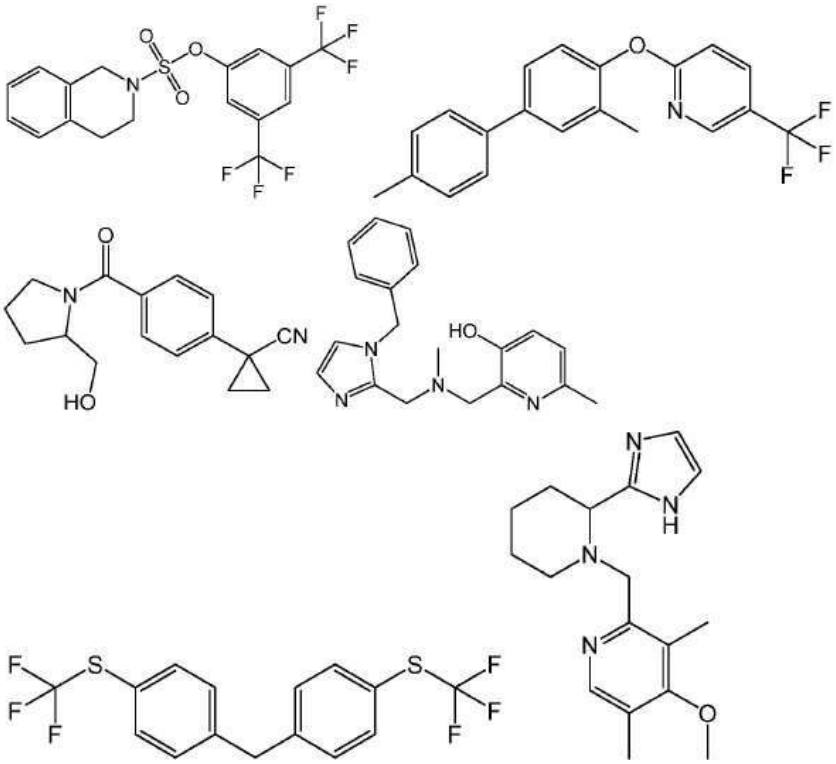
[2515]



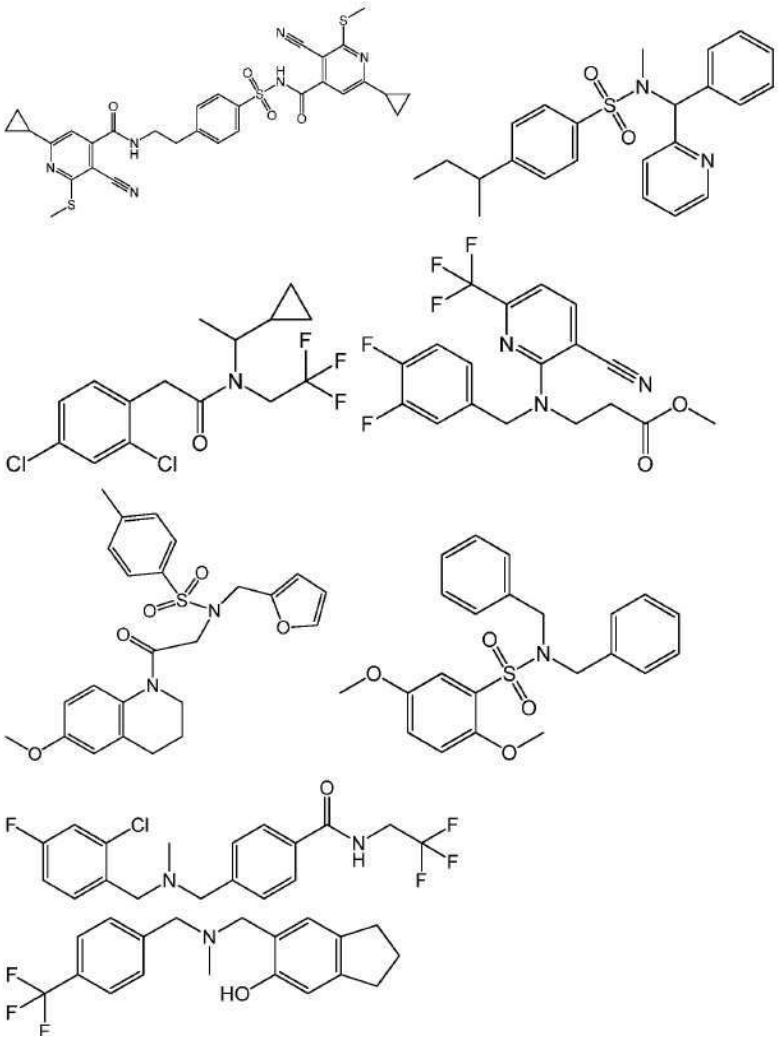
또는

.

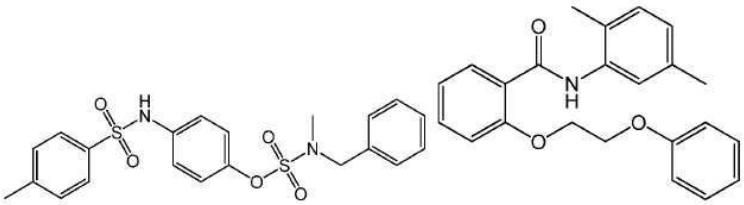
[2516] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 조성물 및 방법에서 사용하기 위한 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

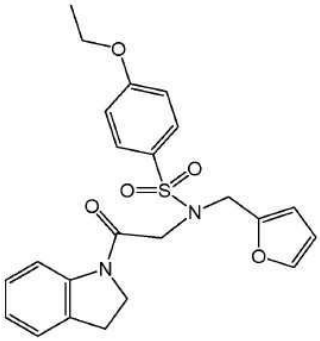


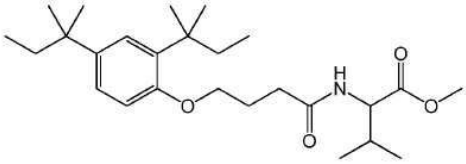
[2517]

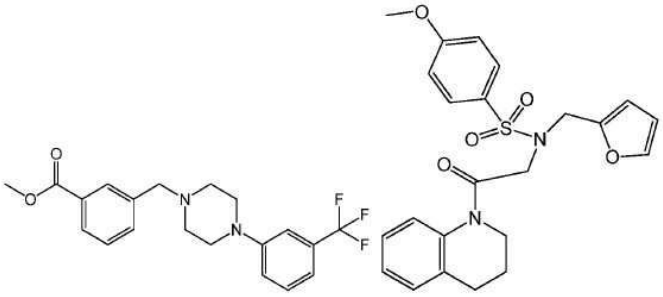


[2518]

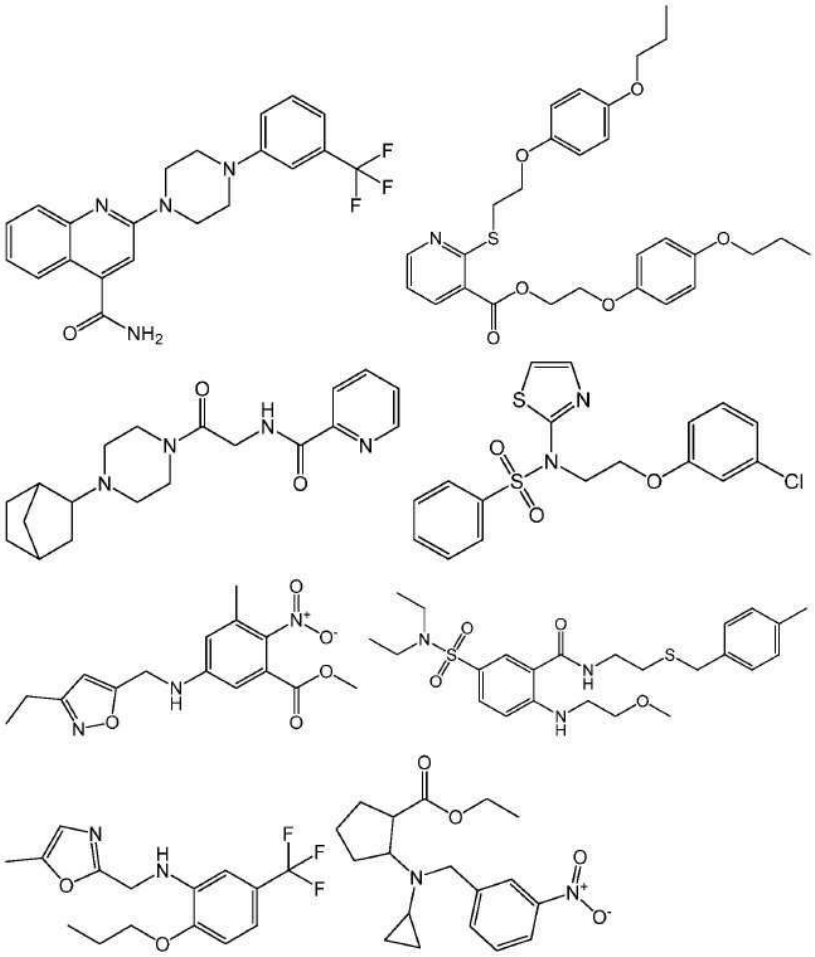




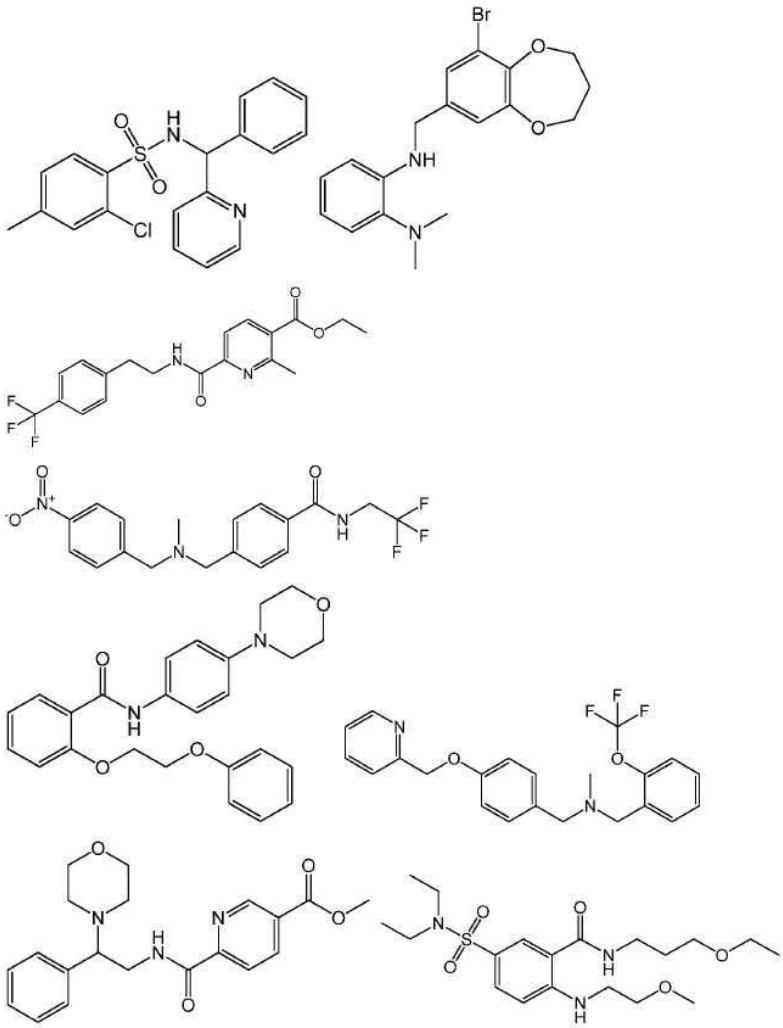




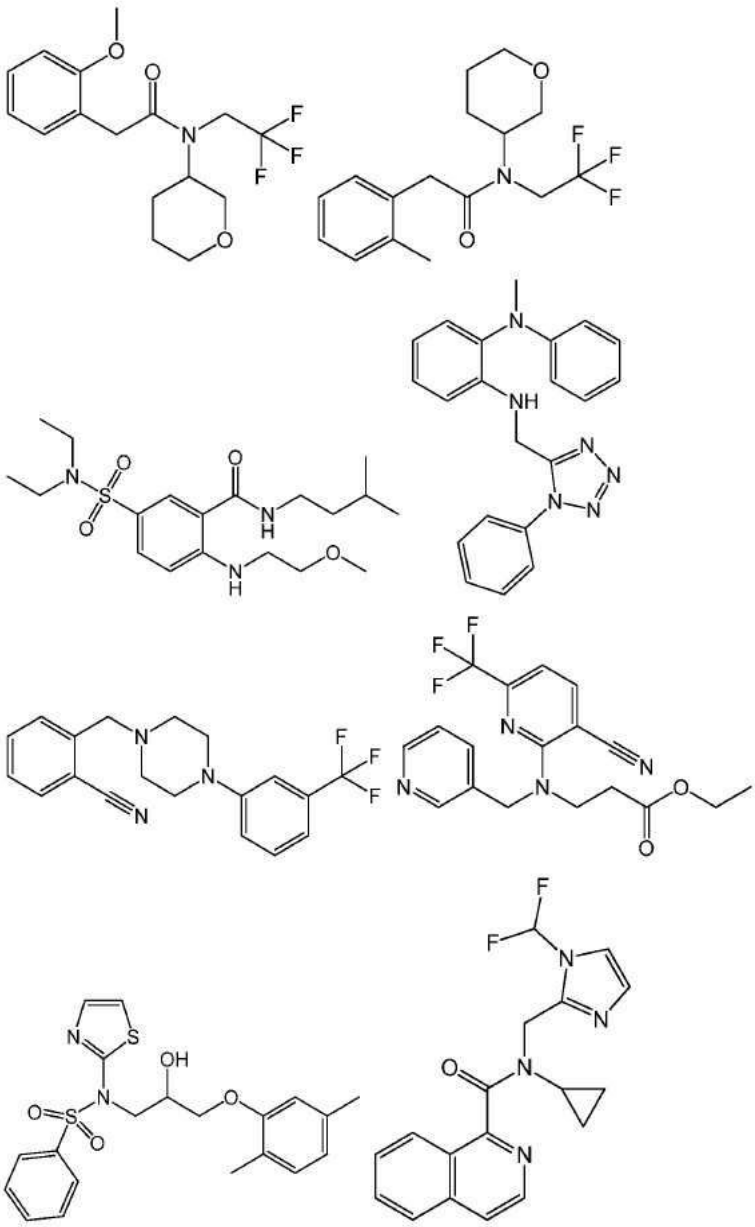
[2519]



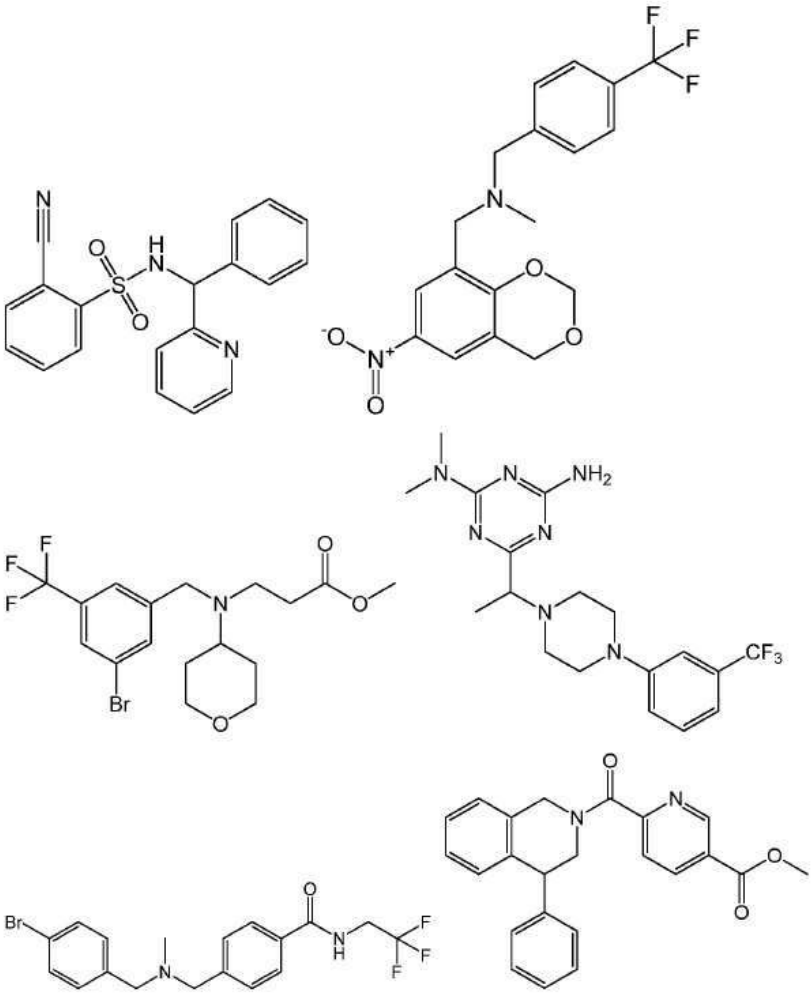
[2520]



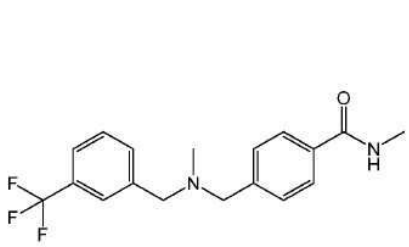
[2521]

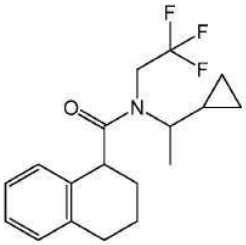


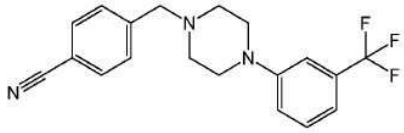
[2522]

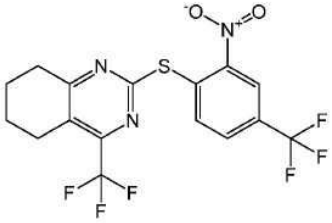


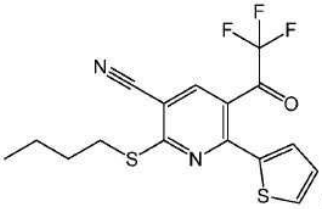
[2523]

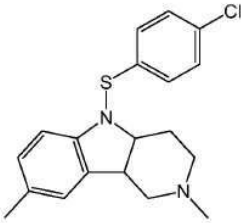


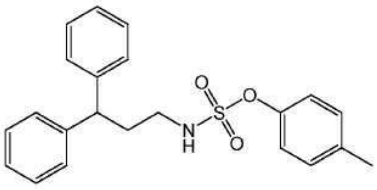


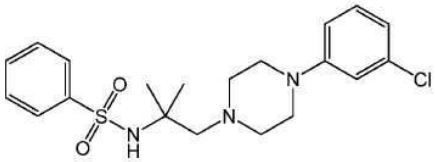




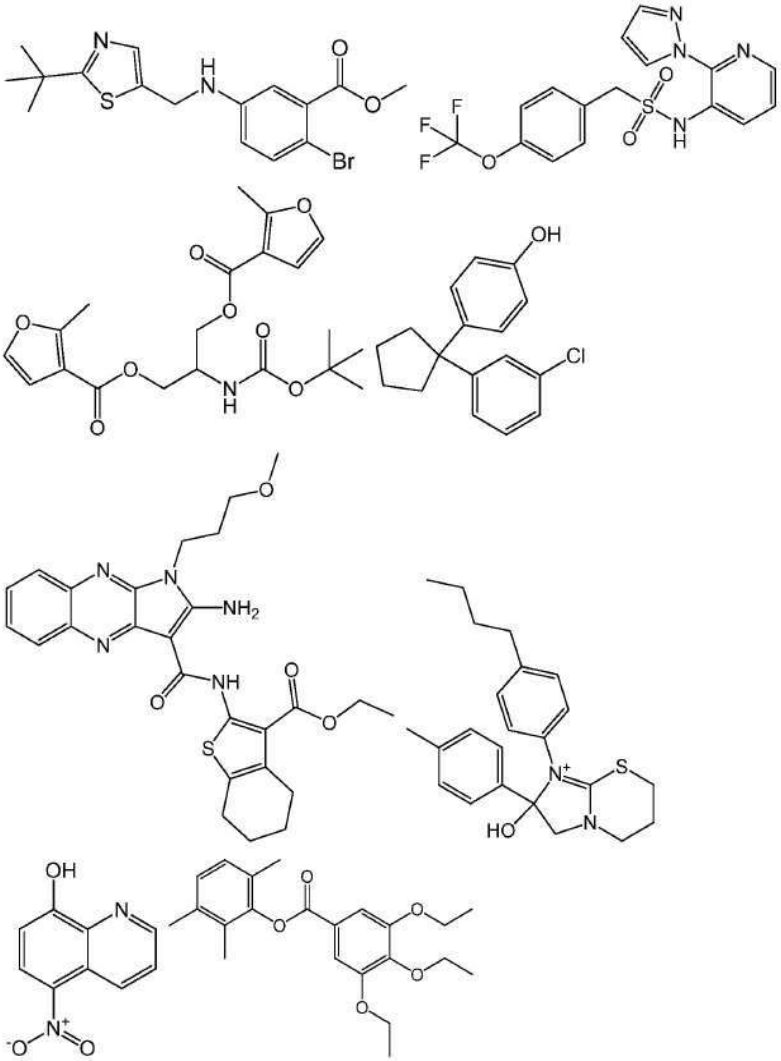




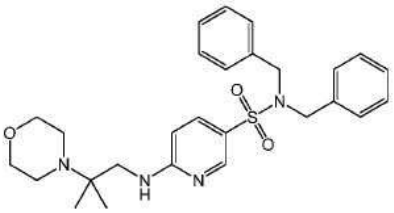


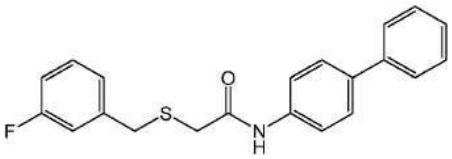


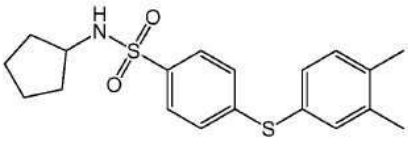
[2524]

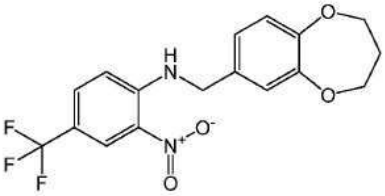


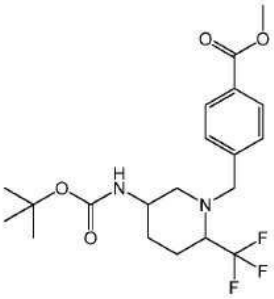
[2525]



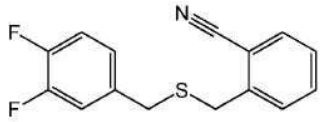


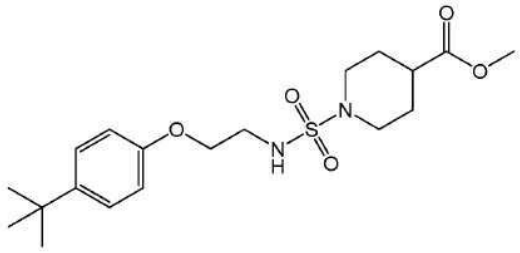


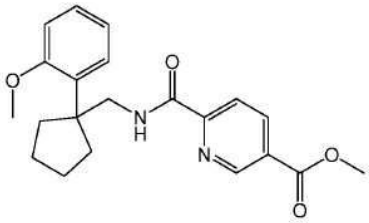


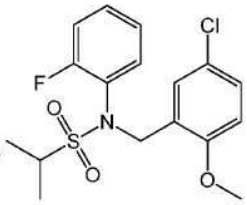


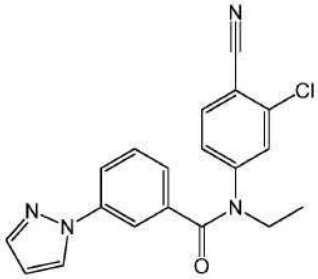
[2526]

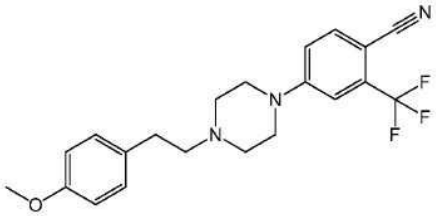


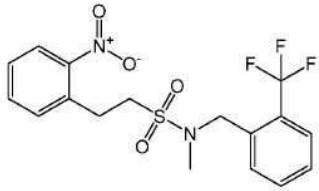


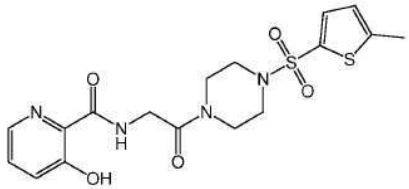




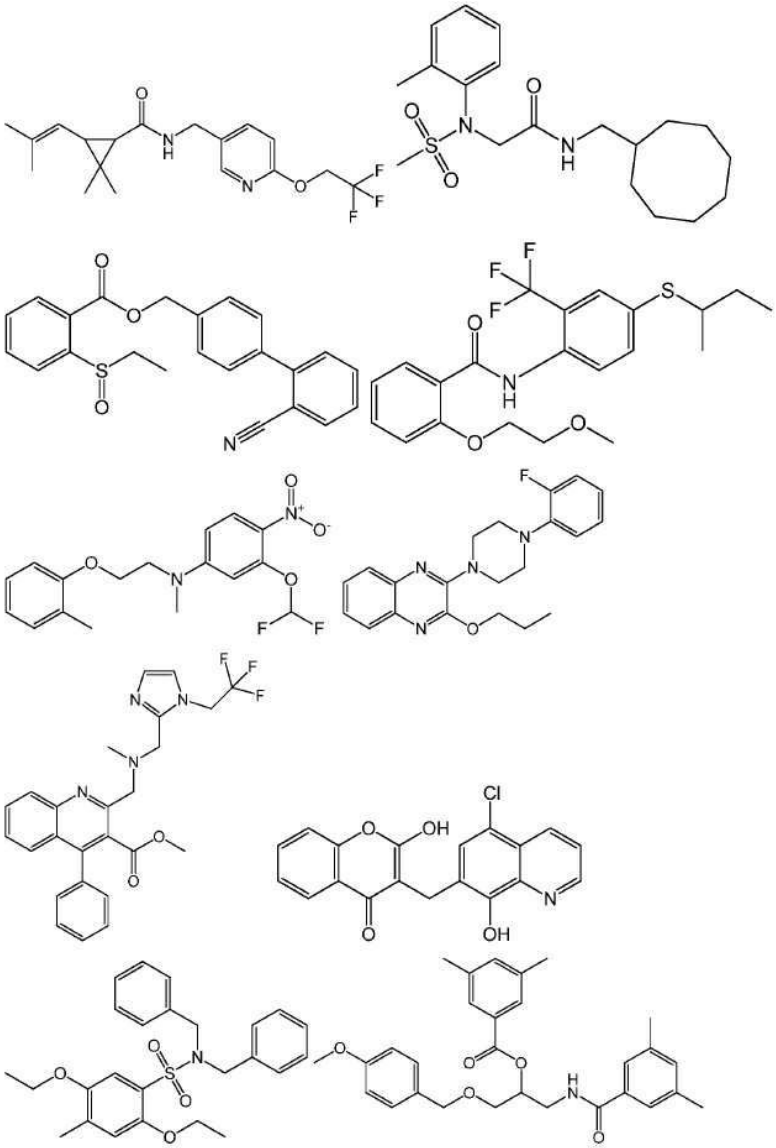




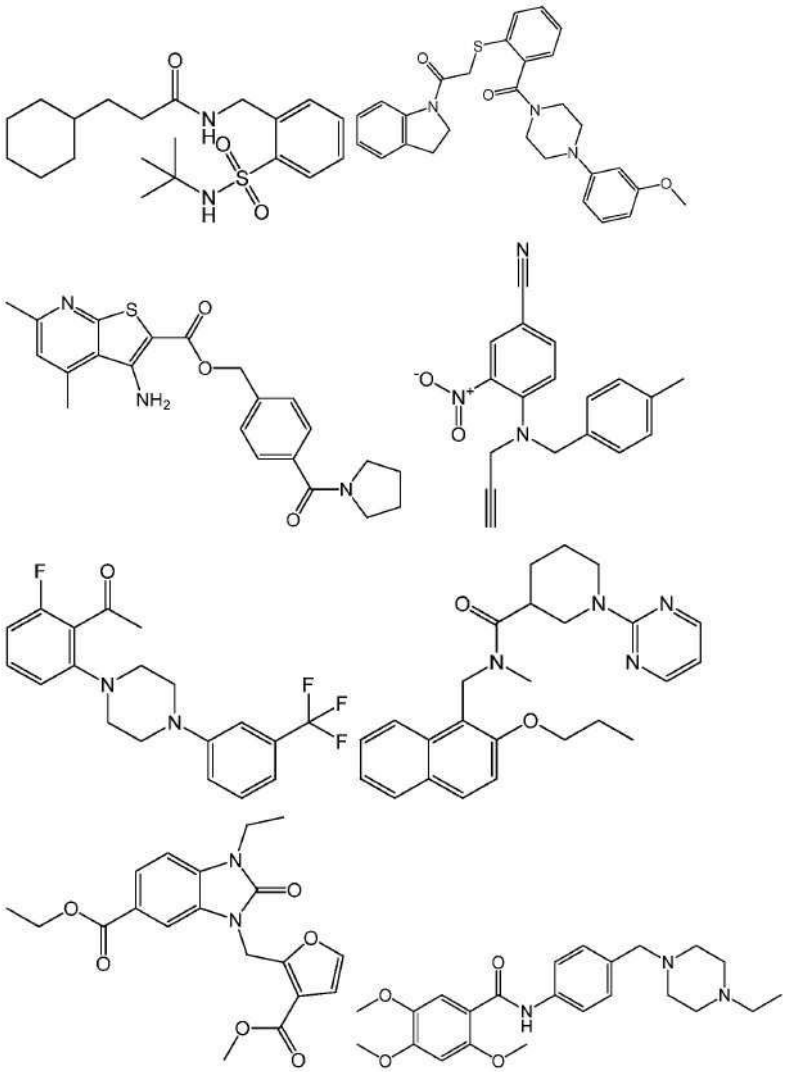




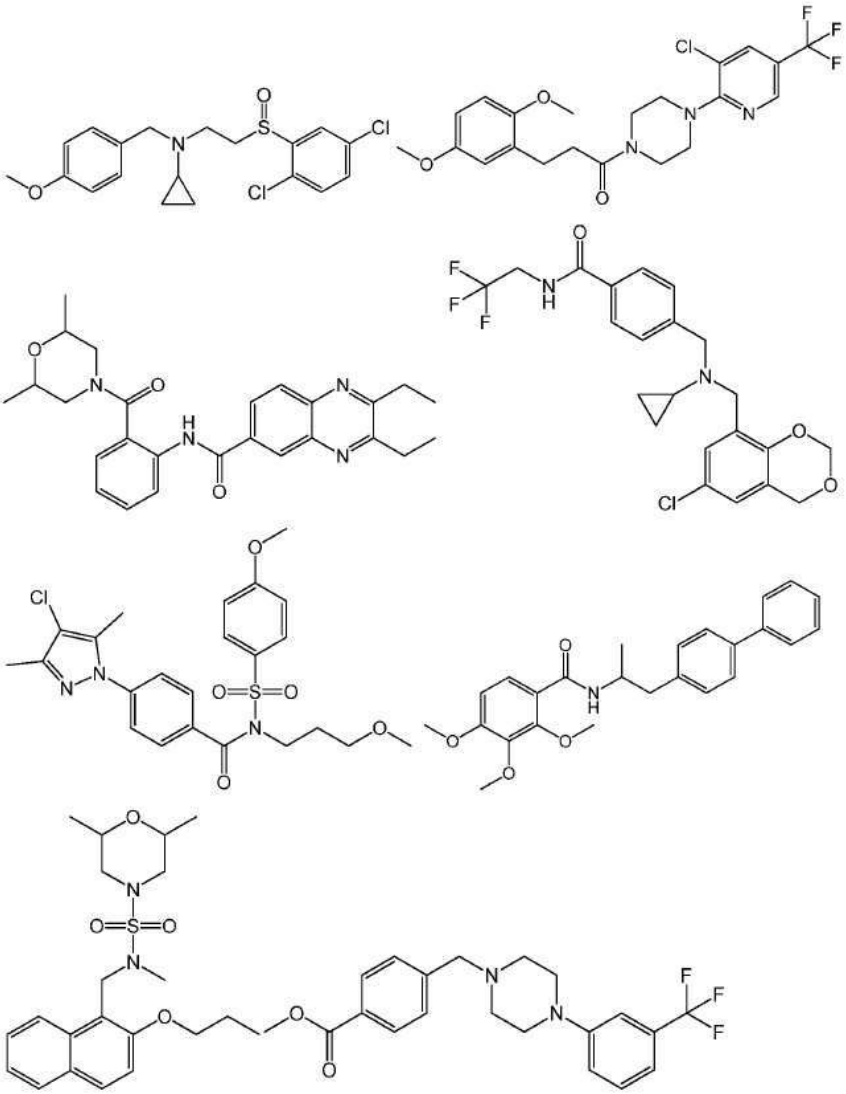
[2527]



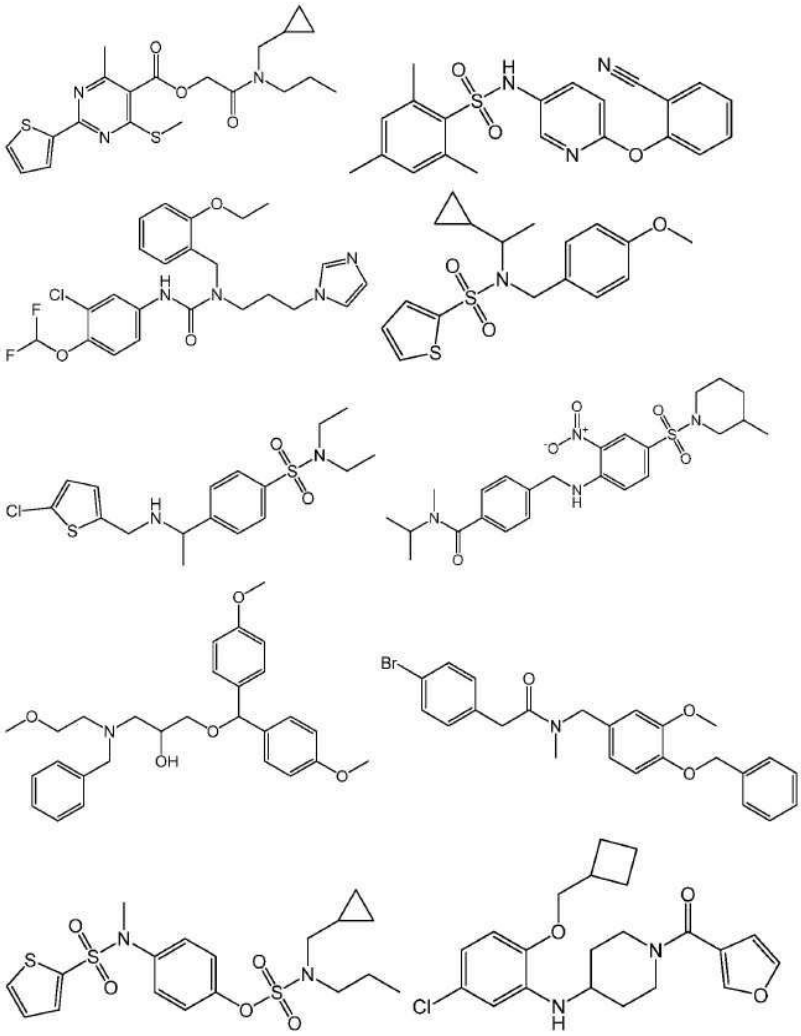
[2528]



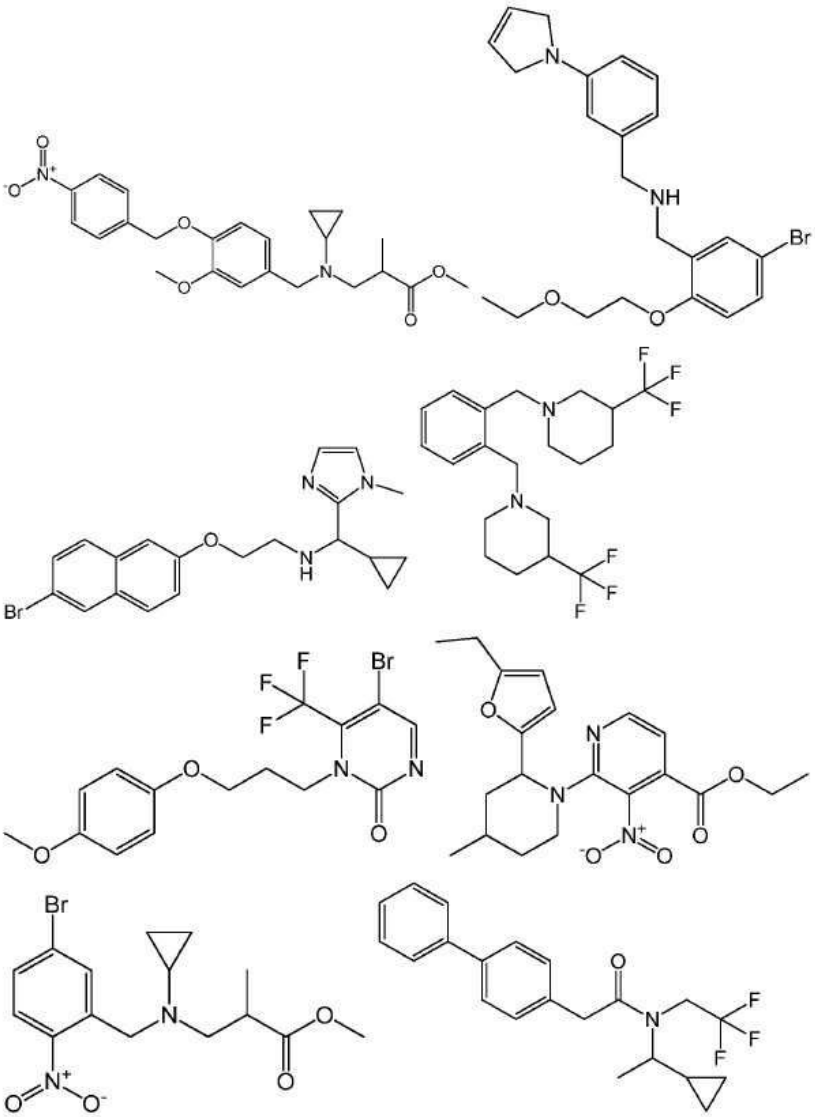
[2529]



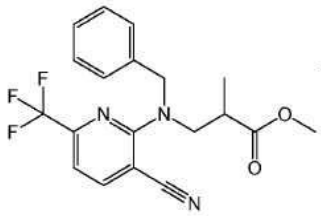
[2530]

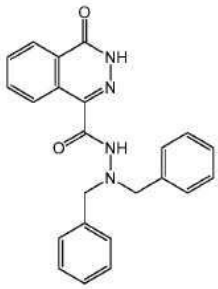
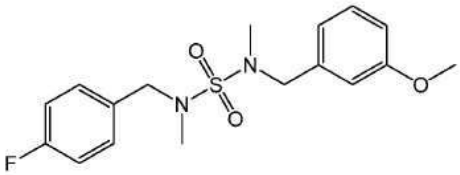
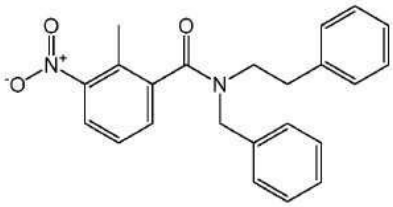
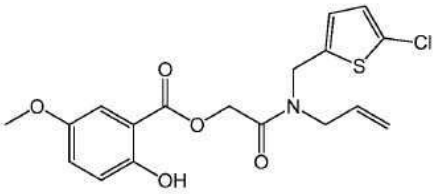
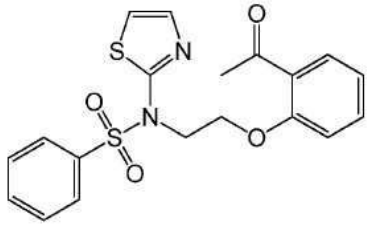
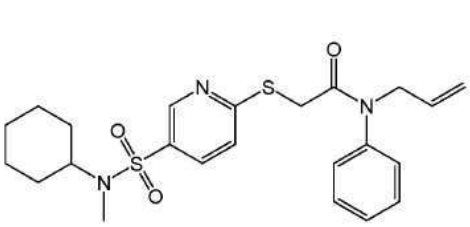


[2531]

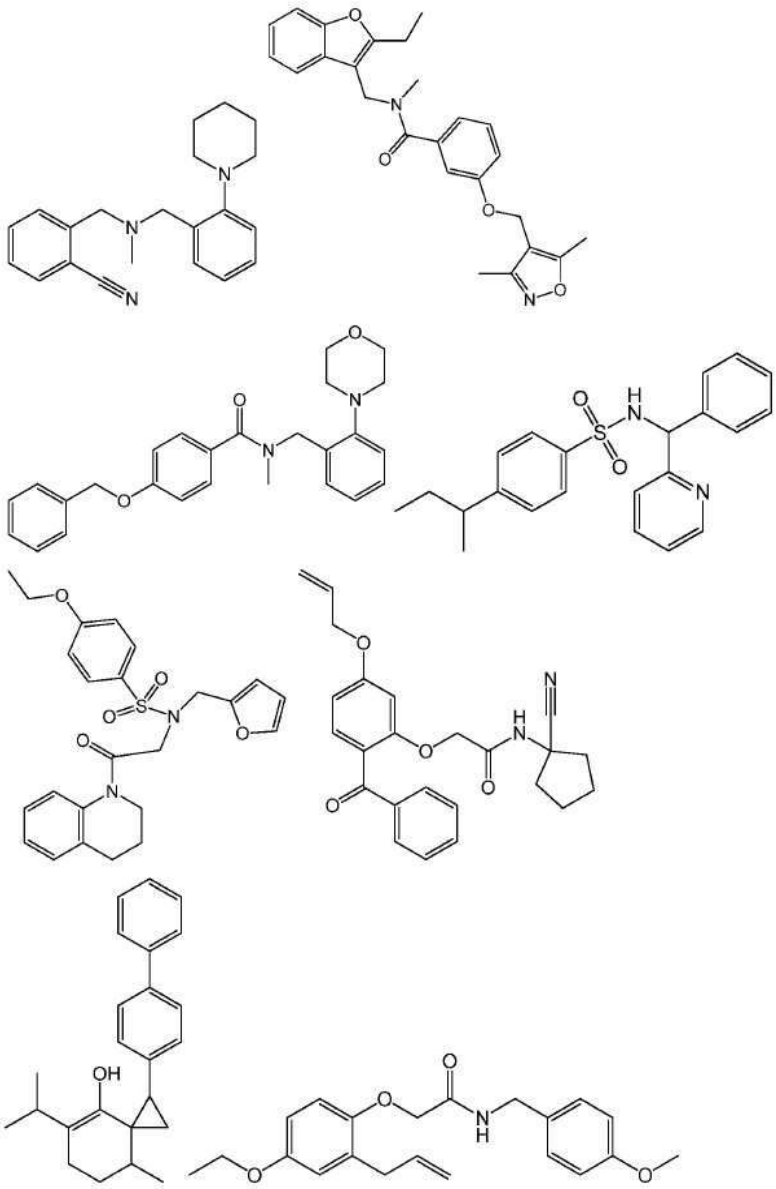


[2532]

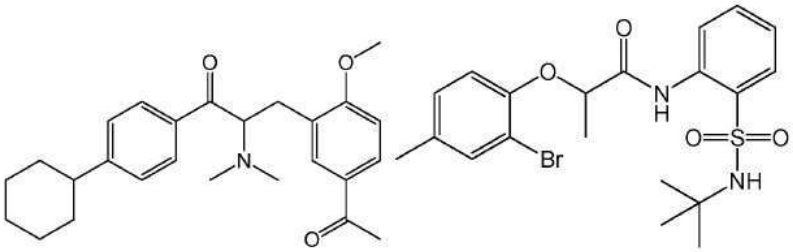


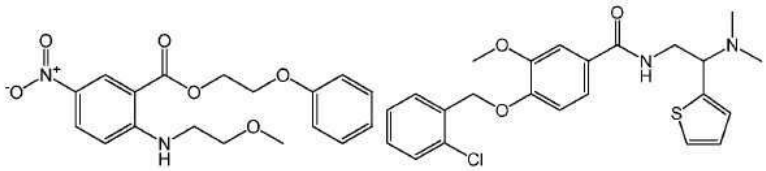







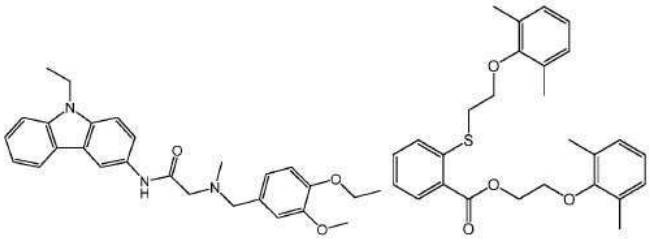
[2533]

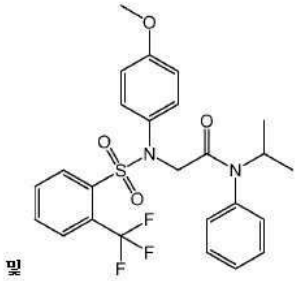


[2534]



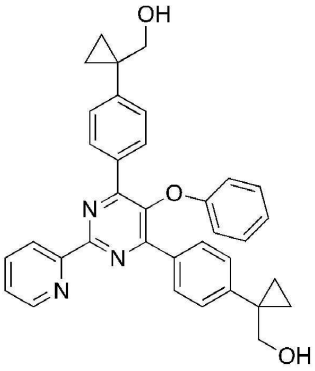






[2535] 및 .

[2536] 특정 실시형태에서, 본 명세서에는 제공된 조성물 및 방법에 사용하기 위한 화합물은 하기이다:

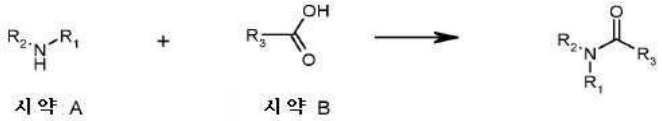
[2537]  .

[2538] **5. 화합물의 합성**

[2539] 본 명세서에 제공된 화합물은 상업적인 공급원으로부터 입수될 수 있거나 또는 당업자에게 널리 공지된 방법에 의해서 쉽게 합성될 수 있다.

[2540] **5.1 합성 절차**

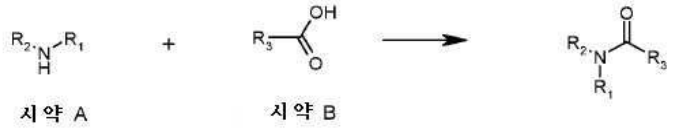
[2541] **아마이드**

[2542] 

[2543] 바이알에 0.6mmol의 시약 B, 1.6mmol의 DIPEA 및 무수 아세토나이트릴(1mℓ)을 충전시켰다. 교반되는 반응 혼합물

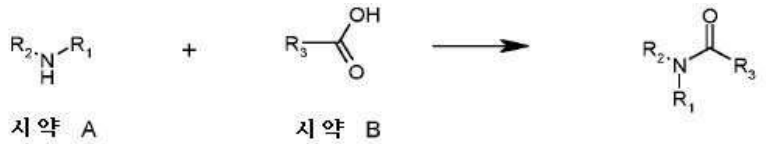
에 0.5mmol의 시약 A(아민염의 경우, 추가의 1.5당량의 DIPEA를 반응 혼합물에 첨가하였음), 및 0.72mmol의 2-클로로-N-메틸피리디늄 아이오다이드를 첨가하였다. 반응 바이알을 수욕에 넣고, 6시간 동안 100℃에 두었다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 6mℓ의 물로 희석시켰다. 이어서 바이알을 초음파처리하였다. 결정질 침전물이 형성되면, 그것을 여과시켰다. 유성 생성물이 형성되는 경우, 바이알을 밤새 정치시키고, 이어서 수층을 제거하고, 2-프로판올(1mℓ)를 첨가하여 결정화를 유발하였다. 침전물을 여과시키고, 탄산나트륨 용액으로 2회 세척하고, 이어서 메탄올로 세척하였다. DAD 및 질량-검출기가 장치된 Agilent 1260 Infinity 시스템 상의 정제용 HPLC를 통해서 최종 화합물의 정제를 수행하였다. SunFire C18 Prep Guard 카트리지, 100Å, 10㎛, 19㎜×10㎜가 구비된 Waters Sunfire C18 OBD Prep Column, 100Å, 5㎛, 19㎜×100㎜를 사용하였다. 사용된 용매는 탈이온수(A상) 및 HPLC-등급 메탄올(B상)이었다. 화합물 특성에 기초하여 사전설정된 크로마토그래피 구배 방법을 선택하였다.

[2544]



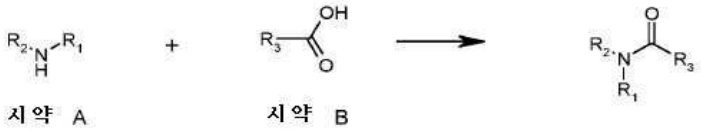
[2545] 바이알에 0.6mmol의 시약 B, 용매(DMF 1ℓ 중의 HOBt 200g의 용액 1mℓ), 0.57mmol의 시약 A(아민염의 경우, 추가의 1.5당량의 DIPEA를 반응 혼합물에 첨가하여 아민을 염기 형태로 전환시킴) 및 0.66mmol의 EDC를 충전시켰다. 반응 혼합물이 고도로 점성인 경우, 0.5mℓ의 DMF를 첨가하였다. 반응 혼합물이 균질한 경우, 그것을 실온에서 72시간 동안 유지시켰다. 균질하지 않은 경우에는, 반응 혼합물을 실온에서 5일 동안 초음파처리하였다. 반응 혼합물을 6mℓ의 1% 인산나트륨 수용액으로 희석시켰다. 이어서 바이알을 초음파처리하였다. 결정질 침전물이 형성된 경우, 그것을 여과시켰다. 오일 생성물이 형성된 경우, 생성물을 메탄올에 용해시키고, 4% 염화수소산을 첨가하여 침전시켰다. 대안적으로 2-프로판올(1mℓ)을 조 생성물과 혼합하고, 혼합물을 초음파처리하였다. 이어서 용액을 5% 수성 중탄산나트륨으로 희석시켰다(필요에 따라 절차를 2 내지 3회 반복하였다). DAD 및 질량-검출기가 장치된 Agilent 1260 Infinity 시스템 상의 정제용 HPLC를 통해서 화합물의 정제를 수행하였다. SunFire C18 Prep Guard 카트리지, 100Å, 10㎛, 19㎜×10㎜가 구비된 Waters Sunfire C18 OBD Prep Column, 100Å, 5㎛, 19㎜×100㎜를 사용하였다. 사용된 용매는 탈이온수(A상) 및 HPLC-등급 메탄올(B상)이었다. 화합물 특성에 기초하여 사전설정된 크로마토그래피 구배 방법을 선택하였다.

[2546]



[2547] 바이알에 0.57mmol의 시약 B 및 무수 DMF(1mℓ)를 충전시켰다. 교반되는 반응 혼합물에 0.57mmol의 N,N-카보다이이미다졸을 첨가하였다. 1시간 교반한 후 바이알을 개방하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 60℃ 건조 오븐에 넣었다. 이어서 0.52mmol의 시약 A(아민염의 경우, 추가의 1.5당량의 DIPEA를 반응 혼합물에 첨가하였음)를 첨가하고, 바이알을 꽉 잠그고, 반응 혼합물을 교반하였다. 반응 바이알을 수욕에 넣고, 100℃에서 바이알 라벨 상에 명시된 시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 바이알이 다 찰 때까지 물을 첨가하였다. 이어서 바이알을 초음파처리하였다. 결정질 침전물이 형성된 경우, 바이알을 여과시켰다. 유성 생성물이 형성되는 경우, 바이알을 밤새 정치시키고, 이어서 수층을 제거하고, 2-프로판올(1mℓ)를 첨가하여 결정화를 유발하였다. 침전물을 여과시키고, 탄산나트륨 용액으로 2회 세척하고, 이어서 물/2-프로판올(1:1) 용액으로 세척하였다. DAD 및 질량-검출기가 장치된 Agilent 1260 Infinity 시스템 상의 정제용 HPLC를 통해서 화합물의 정제를 수행하였다. SunFire C18 Prep Guard 카트리지, 100Å, 10㎛, 19㎜×10㎜가 구비된 Waters Sunfire C18 OBD Prep Column, 100Å, 5㎛, 19㎜×100㎜를 사용하였다. 사용된 용매는 탈이온수(A상) 및 HPLC-등급 메탄올(B상)이었다. 화합물 특성에 기초하여 사전설정된 크로마토그래피 구배 방법을 선택하였다.

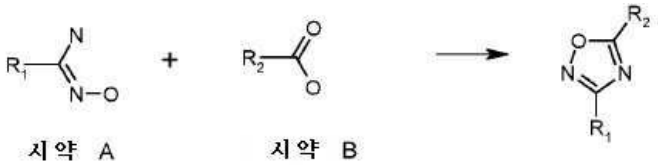
[2548]



[2549] 큰 바이알에 1.2mmol의 시약 B를 넣고, 이어서 1mmol의 시약 A(아민염의 경우, 추가의 1.5당량의 DIPEA를 반응 혼

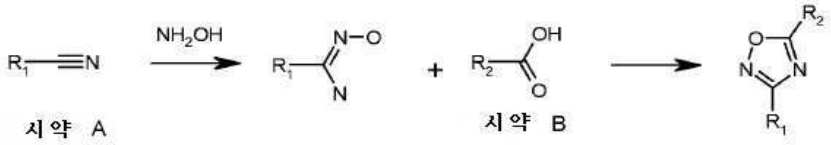
합물에 첨가하였음) 및 중합체 EDC(3mmol, MW 833g/mol)를 첨가하였다. 10㎖의 용매(1L의 다이클로로메탄 중의 30g의 펜타플루오로페놀)를 첨가하고, 바이알을 닫고, 혼합물을 교반하였다. 바이알을 진탕기를 사용하여 72시간 동안 연속적으로 진탕하였다. 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 큰 질량 측정된(tared) 바이알에 수집하였다. 침전된 중합체를 보존하였다. 여과액을 증발시키고, 잔류물을 칭량하였다. 잔류물의 양이 적으면, 소량의 메탄올(약 5㎖)를 침전된 중합체에 첨가하고, 4시간 동안 진탕하였다. 첫 번째 여과 후의 건조된 잔류물을 함유하는 바이알에 메탄올 용액을 여과시켰다. 여과액을 다시 증발시키고, 잔류물을 크로마토그래피에 통과시켰다. DAD 및 질량-검출기가 장치된 Agilent 1260 Infinity 시스템 상의 정제용 HPLC를 통해서 화합물의 정제를 수행하였다. SunFire C18 Prep Guard 카트리지, 100Å, 10㎛, 19㎜×10㎜가 구비된 Waters Sunfire C18 OBD Prep Column, 100Å, 5㎛, 19㎜×100㎜를 사용하였다. 사용된 용매는 탈이온수(A상) 및 HPLC-등급 메탄올(B상)이었다. 화합물 특성에 기초하여 사전설정된 크로마토그래피 구배 방법을 선택하였다.

[2550] **옥사다이아졸 합성**



[2551]

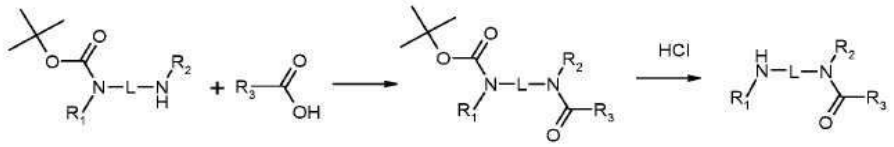
[2552] 0.6mmol의 시약 B를 작은 바이알에 넣었다. 0.6㎖의 용매(DMF 1ℓ 중의 N-옥시벤조트라이아졸 200g의 용액) 및 0.6mmol의 시약 A(아민염의 경우, 추가의 1.5당량의 DIPEA를 반응 혼합물에 첨가하였음)을 그것에 첨가하였다. 그 후에 0.9mmol의 EDC를 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물이 균질하면, 그것을 실온에서 72시간 동안 유지시켰다. 균질하지 않으면, 반응 혼합물을 5일 동안 실온에서 강하게 가열하지 않으면서 초음파처리하였다. 그 후 0.6mmol의 TEA를 첨가하고, 반응 혼합물을 함유한 바이알을 중탕기에 넣고, 바이알 라벨(약 3h) 상에 제시된 시간 동안 100℃에서 가열시켰다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 3㎖의 CH2CL2와 바이알을 채우기에 충분한 양의 물을 그것에 첨가하였다. 유기층을 물로 2회 세척하였다. 그 후 모든 물을 제거하고, 생성물을 추가로 건조시켰다. DAD 및 질량-검출기가 장치된 Agilent 1260 Infinity 시스템 상의 정제용 HPLC를 통해서 화합물의 정제를 수행하였다. SunFire C18 Prep Guard 카트리지, 100Å, 10㎛, 19㎜×10㎜가 구비된 Waters Sunfire C18 OBD Prep Column, 100Å, 5㎛, 19㎜×100㎜를 사용하였다. 사용된 용매는 탈이온수(A상) 및 HPLC-등급 메탄올(B상)이었다. 화합물 특성에 기초하여 사전설정된 크로마토그래피 구배 방법을 선택하였다.



[2553]

[2554] 1.6mmol의 시약 A를 작은 바이알에 넣고, 이어서 2㎖의 에탄올, 2.4mmol의 하이드록실아민 및 3.2mmol의 TEA를 첨가하였다. 반응 혼합물이 균질하지 않으면, 이어서 또 다른 분획의 에탄올(1㎖)을 첨가하고, 3 내지 4시간 동안 진탕기 상에서 교반하고, 밤새 rt에 두었다. 이어서 그것을 80℃에서 3시간 동안 가열시키고, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 고체 잔류물을 1㎖의 용매(DMF 1ℓ 중의 HOBt 200g의 용액 1㎖), 1.6mmol의 시약 B 및 2.4mmol의 CDI에 용해시키고, 3일 동안 rt에서 초음파처리하였다. 반응 혼합물이 점성인 경우 추가의 1㎖의 DMF를 첨가하였다. 이어서 1.6mmol의 TEA를 첨가하고, 바이알을 100℃에서 3시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 3㎖의 물로 희석시키고, 3㎖의 CH_2Cl_2로 추출시켰다. 유기층을 물로 2회 세척하였다. 그 후 모든 물을 제거하고, 생성물을 추가로 건조시켰다. DAD 및 질량-검출기가 장치된 Agilent 1260 Infinity 시스템 상의 정제용 HPLC를 통해서 화합물의 정제를 수행하였다. SunFire C18 Prep Guard 카트리지, 100Å, 10㎛, 19㎜×10㎜가 구비된 Waters Sunfire C18 OBD Prep Column, 100Å, 5㎛, 19㎜×100㎜를 사용하였다. 사용된 용매는 탈이온수(A상) 및 HPLC-등급 메탄올(B상)이었다. 화합물 특성에 기초하여 사전설정된 크로마토그래피 구배 방법을 선택하였다.

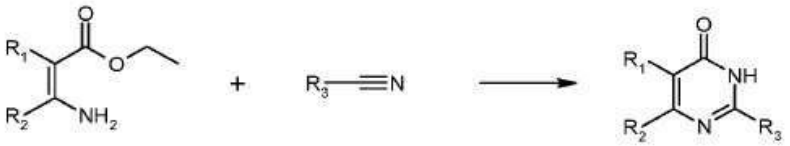
[2555] **아미노/아마이드 합성**



[2556] 시약 A 시약 B

[2557] 1.6mmol의 시약 A(아민염의 경우, 추가의 1.5당량의 DIPEA를 반응 혼합물에 첨가하였음), 1.7mmol의 시약 B를 DMF 1ℓ 중의 벤조트라이아졸-N-옥사이드 200g의 용액 1mℓ에 첨가하였다. 이어서 교반되는 혼합물에 1.9mmol의 EDC를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 5mℓ의 1% 인산나트륨 용액으로 희석시키고, 초음파로 처리하였다. 그 후 1,4-다이옥산 중의 Cl 용액 2mℓ를 첨가하고, 혼합물을 초음파로 4시간 동안 처리하였다. 형성된 고체 또는 유성 조 생성물을 단리시키고, DAD 및 질량-검출기가 장치된 Agilent 1260 Infinity 시스템 상의 정제용 HPLC를 통해서 정제시켰다. SunFire C18 Prep Guard 카트리지, 100Å, 10㎛, 19㎜×10㎜가 구비된 Waters Sunfire C18 OBD Prep Column, 100Å, 5㎛, 19㎜×100㎜를 사용하였다. 사용된 용매는 탈이온수(A상) 및 HPLC-등급 메탄올(B상)이었다. 화합물 특성에 기초하여 사전설정된 크로마토그래피 구배 방법을 선택하였다.

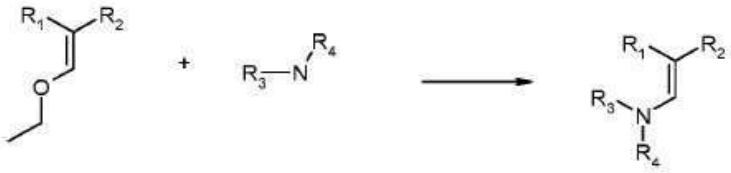
[2558] **옥시피리미딘 합성**



[2559] 시약 A 시약 B

[2560] 작은 바이알에 1.6mmol의 시약 A, 1.6mmol의 시약 B 및 4M HCl 다이옥산 용액 1mℓ를 충전시켰다. 바이알을 100℃에서 4h 동안 가열시켰다. 반응 혼합물이 너무 점성인 경우, 추가의 0.5mℓ의 다이옥산을 첨가하였다. 이어서 그것을 3mℓ의 물로 희석시키고, 3mℓ의 $CHCl_3$로 추출시켰다. 유기층을 물(2*2mℓ)로 세척하고, 건조 및 증발시켰다. 고체 잔류물을 정제용 크로마토그래피로 정제시켰다. 타당한 양의 잔기가 추출 절차 동안 형성된 경우, 그것을 용액으로부터 분리시키고, 정제용 크로마토그래피로 정제시켰다. DAD 및 질량-검출기가 장치된 Agilent 1260 Infinity 시스템 상의 정제용 HPLC를 통해서 화합물의 정제를 수행하였다. SunFire C18 Prep Guard 카트리지, 100Å, 10㎛, 19㎜×10㎜가 구비된 Waters Sunfire C18 OBD Prep Column, 100Å, 5㎛, 19㎜×100㎜를 사용하였다. 사용된 용매는 탈이온수(A상) 및 HPLC-등급 메탄올(B상)이었다. 화합물 특성에 기초하여 사전설정된 크로마토그래피 구배 방법을 선택하였다.

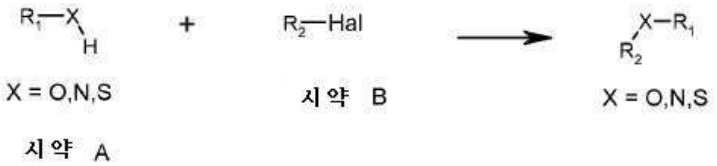
[2561] **엔아민 합성**



[2562] 시약 A 시약 B

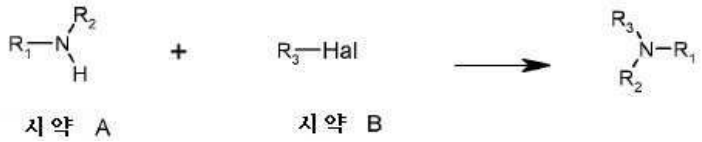
[2563] 바이알에 1.6mmol의 시약 A, 1mℓ의 DMF 및 1.6mmol의 시약 B를 충전시켰다. 반응 혼합물을 교반하고, 100℃에서 4h 동안 가열시켰다. 이어서 그것을 rt까지 냉각시켰다. 잔류물이 형성된 경우 그것을 여과시키고, 정제용 크로마토그래피로 정제시켰다. 잔류물이 형성되지 않은 경우에는, 반응 혼합물을 3mℓ의 물로 희석시키고, 3mℓ의 $CHCl_3$로 추출시켰다. 유기층을 물(2*2mℓ)로 세척하고, 건조 및 증발시켰다. 고체 잔류물을 DAD 및 질량-검출기가 장치된 Agilent 1260 Infinity 시스템 상의 정제용 HPLC로 정제시켰다. SunFire C18 Prep Guard 카트리지, 100Å, 10㎛, 19㎜×10㎜가 구비된 Waters Sunfire C18 OBD Prep Column, 100Å, 5㎛, 19㎜×100㎜를 사용하였다. 사용된 용매는 탈이온수(A상) 및 HPLC-등급 메탄올(B상)이었다. 화합물 특성에 기초하여 사전설정된 크로마토그래피 구배 방법을 선택하였다.

[2564] **할로겐 치환: 탄소-산소/질소/황 결합 형성**



[2565]

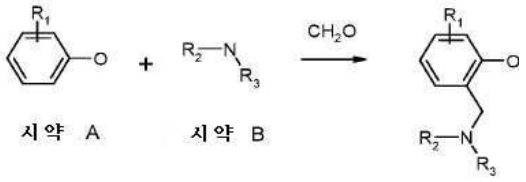
[2566] 0.6mmol의 시약 A(아민염의 경우, 추가의 1.5당량의 DIPEA를 반응 혼합물에 첨가하였음)을 함유하는 교반되는 용액에, 1mℓ의 DMF 중의 0.72mmol의 DIPEA, 80mg의 칼륨 아이오다이드 및 0.6mmol의 시약 B를 첨가하였다. 반응 혼합물을 비등하는 수욕에서 약 5분 동안 교반하였다. 시약이 완전히 용해돈 후, 교반되는 반응 혼합물을 수욕에서 바이알 라벨 상에 명시된 시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 과량의 탈이온수로 배산처리하고, 결정질 침전물이 형성될 때까지 초음파처리하였다. 물로의 배산처리가 생성물 침전을 유발하지 않은 경우, 대신에 후속 초음파처리와 함께 1mℓ의 2-프로판올을 첨가하였다. 침전물을 여과시키고, 메탄올로 2회 세척하고, 건조시켰다. DAD 및 질량-검출기가 장치된 Agilent 1260 Infinity 시스템 상의 정제용 HPLC를 통해서 화합물의 정제를 수행하였다. SunFire C18 Prep Guard 카트리지, 100Å, 10㎛, 19㎜×10㎜가 구비된 Waters Sunfire C18 OBD Prep Column, 100Å, 5㎛, 19㎜×100㎜를 사용하였다. 사용된 용매는 탈이온수(A상) 및 HPLC-등급 메탄올(B상)이었다. 화합물 특성에 기초하여 사전설정된 크로마토그래피 구배 방법을 선택하였다.



[2567]

[2568] 바이알에 0.6mmol의 시약 A(아민염의 경우, 추가의 1.5당량의 DIPEA를 반응 혼합물에 첨가하였음), 무수 DMF(2mℓ), 및 1.4mmol의 DIPEA를 충전시켰다. 교반되는 반응 혼합물에 0.6mmol의 시약 B를 첨가하였다. 꽉 잠근 반응 바이알을 수욕에 넣고, 반응 성분의 완전한 용해가 일어날 때까지 반응 혼합물을 100℃에서 교반하였다. 이어서 균질한 반응 혼합물을 수욕에서 100℃에서 6시간 동안 가열시켰다. 바이알을 중합체 스캐빈저 정제에 적용하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 에틸 아세테이트(10mℓ), 및 이어서 젖은 음이온 수지(5g)를 잔류물에 첨가하였다. 교반되는 혼합물을 수욕에서 70℃에서 6시간 동안 가열시켰다. 이어서 수지를 여과시켰다. 용액을 사전 칭량된 바이알로 옮기고, 용매를 감압 하에서 제거하였다. DAD 및 질량-검출기가 장치된 Agilent 1260 Infinity 시스템 상의 정제용 HPLC를 통해서 화합물의 정제를 수행하였다. SunFire C18 Prep Guard 카트리지, 100Å, 10㎛, 19㎜×10㎜가 구비된 Waters Sunfire C18 OBD Prep Column, 100Å, 5㎛, 19㎜×100㎜를 사용하였다. 사용된 용매는 탈이온수(A상) 및 HPLC-등급 메탄올(B상)이었다. 화합물 특성에 기초하여 사전설정된 크로마토그래피 구배 방법을 선택하였다.

[2569] **아민 합성: 매닉 반응(Mannich Reaction)**

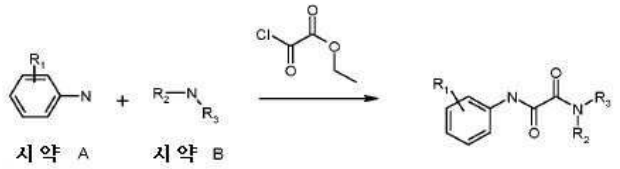


[2570]

[2571] 바이알에 1.6mmol의 시약 A, 2mℓ의 메탄올 및 6.4mmol의 폼알린을 충전시켰다. 용액이 균질하지 않으면, 추가의 0.5mℓ의 메탄올을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1h 동안 초음파처리하였다. 이어서 1.6mmol의 시약 B를 첨가하고, 추가로 1h 동안 초음파처리하였다. 실질적인 양의 잔류물이 형성된 경우, 그것을 여과시키고, iPrOH(TEA가 반응 혼합물에 존재하는 경우 물 이어서 iPrOH)로 세척하고, 정제용 HPLC로 정제시켰다. 실질적인 양의 잔류물이 형성되지 않은 경우, 반응 혼합물을 3mℓ의 물로 희석시키고, 3mℓ의 $CHCl_3$로 추출시켰다. 유기층을 물(2*2mℓ)로 세척하고, 건조 및 증발시켰다. 고체 잔류물을 DAD 및 질량-검출기가 장치된 Agilent 1260 Infinity 시스템 상의 정제용 HPLC로 정제시켰다. SunFire C18 Prep Guard 카트리지, 100Å, 10㎛, 19㎜×10㎜가 구비된 Waters Sunfire C18 OBD Prep Column, 100Å, 5㎛, 19㎜×100㎜를 사용하였다. 사용된 용매는 탈이온수(A상) 및 HPLC-

등급 메탄올(B상)이었다. 화합물 특성에 기초하여 사전설정된 크로마토그래피 구배 방법을 선택하였다.

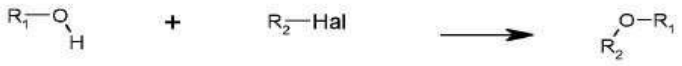
[2572] **옥사마이드 합성**



[2573]

[2574] 바이알에 1.6mmol의 시약 A, 1mℓ의 아세토나이트릴, 2.9mmol의 DIPEA 및 1.6mmol의 에틸 클로로옥살레이트를 충전시켰다. 반응 혼합물을 30min 동안 rt에서 교반하고, 1.76mmol의 시약 B를 첨가하였다. 바이알을 100℃에서 6h 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 rt까지 냉각시키고, 3mℓ의 물로 희석시키고, 3mℓ의 $CHCl_3$로 추출시켰다. 유기층을 물(2*2mℓ)로 세척하고, 건조 및 증발시켰다. 고체 잔류물을 DAD 및 질량-검출기가 장치된 Agilent 1260 Infinity 시스템 상의 정제용 HPLC로 정제시켰다. SunFire C18 Prep Guard 카트리지, 100Å, 10㎛, 19㎜×10㎜가 구비된 Waters Sunfire C18 OBD Prep Column, 100Å, 5㎛, 19㎜×100㎜를 사용하였다. 사용된 용매는 탈이온수(A상) 및 HPLC-등급 메탄올(B상)이었다. 화합물 특성에 기초하여 사전설정된 크로마토그래피 구배 방법을 선택하였다.

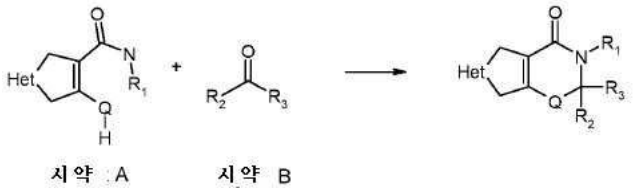
[2575] **에터 합성**



[2576]

[2577] 작은 바이알에 0.6mmol의 시약 A(아민염의 경우, 추가의 1.5당량의 DIPEA를 반응 혼합물에 첨가하였음), 그 다음 0.7mℓ DMF 중의 80mg의 칼륨 아이오다이드, 이어서 0.6mmol의 시약 B를 충전시켰다. 교반 후, 메탄올 중의 4M KOH 용액 1mℓ를 첨가하고, 바이알을 꽉 잠그고, 진탕하였다. 다음으로, 바이알을 24h 동안 35° P 이하의 실온에서 초음파처리하였다. 그 후 바이알 끝부분까지 클로로폼을 채웠다. 교반 후 유기층을 물로 2회 세척하고, 건조시켰다. DAD 및 질량-검출기가 장치된 Agilent 1260 Infinity 시스템 상의 정제용 HPLC를 통해서 화합물의 정제를 수행하였다. SunFire C18 Prep Guard 카트리지, 100Å, 10㎛, 19㎜×10㎜가 구비된 Waters Sunfire C18 OBD Prep Column, 100Å, 5㎛, 19㎜×100㎜를 사용하였다. 사용된 용매는 탈이온수(A상) 및 HPLC-등급 메탄올(B상)이었다. 화합물 특성에 기초하여 사전설정된 크로마토그래피 구배 방법을 선택하였다.

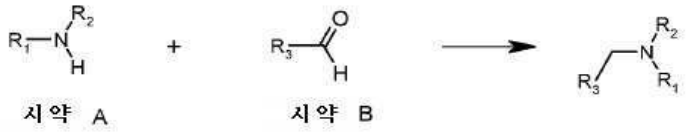
[2578] **이환 합성**



[2579]

[2580] 바이알에 1.6mmol의 시약 A, 1mℓ의 피리딘 및 1.6mmol의 시약 B를 충전시키고, 교반하였다. 이어서 6.4mmol의 Me_3SiCl을 첨가하고, 반응 혼합물을 교반하고, 100℃에서 8시간 동안 가열시켰다. 이어서 그것을 rt까지 냉각시키고, 1.9mmol의 TEA를 첨가하고, 바이알을 추가 30min 동안 100℃에서 가열시켰다. 이어서 반응 혼합물을 3mℓ의 물로 희석시키고, 3mℓ의 $CHCl_3$로 추출시켰다. 유기층을 물(3*2mℓ)로 세척하고, 건조 및 증발시켰다. 고체 잔류물을 DAD 및 질량-검출기가 장치된 Agilent 1260 Infinity 시스템 상의 정제용 HPLC로 정제시켰다. SunFire C18 Prep Guard 카트리지, 100Å, 10㎛, 19㎜×10㎜가 구비된 Waters Sunfire C18 OBD Prep Column, 100Å, 5㎛, 19㎜×100㎜를 사용하였다. 사용된 용매는 탈이온수(A상) 및 HPLC-등급 메탄올(B상)이었다. 화합물 특성에 기초하여 사전설정된 크로마토그래피 구배 방법을 선택하였다.

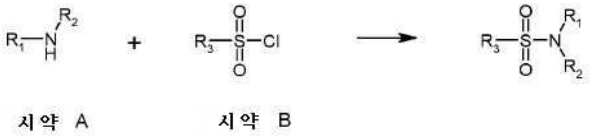
[2581] **메틸 아민 합성: 환원 아민화(amination)**



[2582]

[2583] 0.6mmol의 시약 A(아민염의 경우, 추가의 1.5당량의 DIPEA를 반응 혼합물에 첨가하였음)을 3㎖의 메탄올에 용해시키고, 반응 혼합물을 바이알 내에서 r. t.에서 교반하였다. 이어서 0.6mmol의 시약 B를 교반되는 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 함유한 바이알을 시약이 완전히 용해될 때까지 58 내지 60℃에서 60 내지 90min 동안 초음파처리하였다. 최대 5㎖의 아세토나이트릴을 첨가하여 시약의 용해를 완결시킬 수 있다. 반응 바이알을 0℃까지 냉각시키고, 나트륨 보로하이드라이드(150mg)를 소량의 분획으로 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 개방된 바이알에서 나트륨 보로하이드라이드가 용해될 때까지 교반하였다. 반응 바이알을 2시간 동안 r. t.에서 초음파처리하고, 닫고, 밤새 r. t.에서 정치시켰다. 이어서 개방된 반응 바이알을 50℃에서 메탄올이 거의 완전히 증발될 때까지 초음파처리하였다. 반응 혼합물을 5㎖의 메탄올로 배산처리하고, 그것의 대부분이 용해될 때까지 교반하였다. 불용성 부분은 거의 무기염으로 이루어졌다. 생성물을 이온성 중합체 스캐빈저를 통해서 메탄올성 현탁액을 통과시킴으로써 정제시켰다. 메탄올에 생성물이 불완전하게 용해되는 경우, 5㎖의 탈이온수를 메탄올성 현탁액에 첨가하여 생성물의 침전 및 무기 오염물의 용해를 유발할 수 있다. 메탄올의 첨가 시 에멀션이 형성되는 경우, 반응 혼합물을 8g의 실리카겔이 충전된 작은 크로마토그래피 칼럼을 통해서 여과시켰다. 생성물을 메탄올로 용리시키고, 용매를 감압 하에서 제거하여 생성물을 수득하였다. DAD 및 질량-검출기가 장치된 Agilent 1260 Infinity 시스템 상의 정제용 HPLC를 통해서 화합물의 정제를 수행하였다. SunFire C18 Prep Guard 카트리지, 100Å, 10㎛, 19㎜×10㎜가 구비된 Waters Sunfire C18 OBD Prep Column, 100Å, 5㎛, 19㎜×100㎜를 사용하였다. 사용된 용매는 탈이온수(A상) 및 HPLC-등급 메탄올(B상)이었다. 화합물 특성에 기초하여 사전설정된 크로마토그래피 구배 방법을 선택하였다.

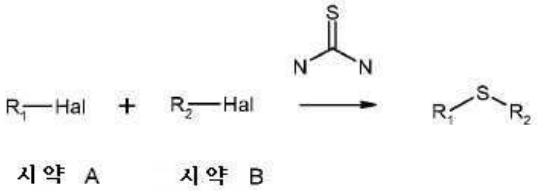
[2584] **설폰아마이드 합성**



[2585]

[2586] 바이알에 0.6mmol의 시약 A(아민염의 경우, 추가의 1.5당량의 DIPEA를 반응 혼합물에 첨가하였음), 아세토나이트릴(1㎖) 및 0.72mmol의 트라이에틸아민를 충전시켰다. 교반되는 반응 혼합물에 0.6mmol의 시약 B를 첨가하였다. 바이알을 수욕에 넣고, 2시간 동안 100℃에 가열시켰다. 2% 염화수소산(2㎖)를 반응 혼합물에 첨가하고, 바이알을 진탕하였다. 고체 침전물이 형성된 경우, 바이알을 여과시켰다. 유성 생성물이 형성되는 경우, 바이알을 초음파처리하여 결정화를 유발하였다. 유성 생성물의 결정화를 유발하기 위한 추가 조치, 예를 들어, 물의 양을 변화시키고, 초음파처리 시간을 증가시키는 것을 수행할 수 있다. DAD 및 질량-검출기가 장치된 Agilent 1260 Infinity 시스템 상의 정제용 HPLC를 통해서 화합물의 정제를 수행하였다. SunFire C18 Prep Guard 카트리지, 100Å, 10㎛, 19㎜×10㎜가 구비된 Waters Sunfire C18 OBD Prep Column, 100Å, 5㎛, 19㎜×100㎜를 사용하였다. 사용된 용매는 탈이온수(A상) 및 HPLC-등급 메탄올(B상)이었다. 화합물 특성에 기초하여 사전설정된 크로마토그래피 구배 방법을 선택하였다.

[2587] **설파이드 합성**



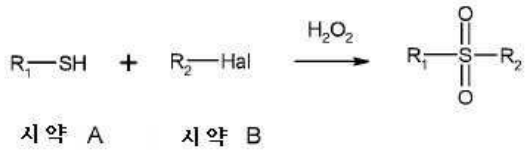
[2588]

[2589] 바이알에 1.6mmol의 시약 A, 0.7㎖의 DMF 및 1.76mmol의 티오유레아를 충전시켰다. 반응 혼합물을 교반하고, 100℃에서 2h 동안 가열시켰다. 이어서 그것을 rt까지 냉각시키고, 1㎖의 4M KOH 용액 및 1.6mmol의 시약 B를 첨가하였다. 반응 혼합물을 24h 동안 초음파처리하였다. 이어서 그것을 3㎖의 물로 희석시키고, 3㎖의 $CHCl_3$로 추출

시켰다. 잔류물이 형성된 경우 그것을 여과시키고, 정제용 크로마토그래피로 정제시켰다. 유기층을 물(2*2㎖)로 세척하고, 건조 및 증발시켰다. 고체 잔류물을 DAD 및 질량-검출기가 장치된 Agilent 1260 Infinity 시스템 상의 정제용 HPLC로 정제시켰다. SunFire C18 Prep Guard 카트리지, 100Å, 10㎛, 19㎜×10㎜가 구비된 Waters Sunfire C18 OBD Prep Column, 100Å, 5㎛, 19㎜×100㎜를 사용하였다. 사용된 용매는 탈이온수(A상) 및 HPLC-등급 메탄올(B상)이었다. 화합물 특성에 기초하여 사전설정된 크로마토그래피 구배 방법을 선택하였다.

[2590] **설폰 합성**

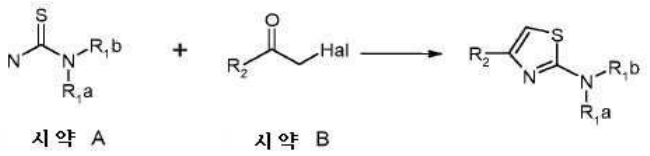
[2591]



[2592] 바이알에 1.6㎜ol의 시약 A, 1㎖의 i-PrOH, 1.6㎜ol의 시약 B 및 1㎖의 4M KOH 용액을 충전시켰다. 반응 혼합물을 50 내지 60℃에서 2h 동안 초음파처리하였다. 이어서 1㎖의 메탄올, 0.175㎖의 CH_3COOH, 0.45㎖의 50% H_2O_2 및 10% 암모늄 몰리브데이트 용액 0.175㎖를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 5h 동안 초음파처리하였다. 이어서 그것을 3㎖의 물로 희석시키고, 3㎖의 $CHCl_3$로 추출시켰다. 잔류물이 형성된 경우 그것을 여과시키고, 정제용 크로마토그래피로 정제시켰다. 유기층을 10% $NaHCO_3$ 용액(5㎖)으로 세척하고, 건조 및 증발시켰다. 고체 잔류물을 DAD 및 질량-검출기가 장치된 Agilent 1260 Infinity 시스템 상의 정제용 HPLC로 정제시켰다. SunFire C18 Prep Guard 카트리지, 100Å, 10㎛, 19㎜×10㎜가 구비된 Waters Sunfire C18 OBD Prep Column, 100Å, 5㎛, 19㎜×100㎜를 사용하였다. 사용된 용매는 탈이온수(A상) 및 HPLC-등급 메탄올(B상)이었다. 화합물 특성에 기초하여 사전설정된 크로마토그래피 구배 방법을 선택하였다.

[2593] **티아졸 합성**

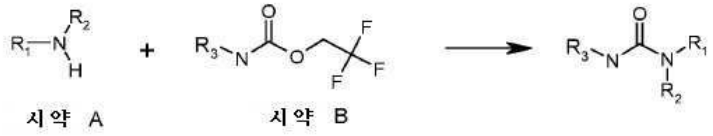
[2594]



[2595] 바이알에 1.6㎜ol의 시약 A, 1.5㎖의 DMF 및 1.6㎜ol의 시약 B를 충전시켰다. 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 가열시켰다. rt까지 냉각시키고, 0.2㎖의 DIPEA, 3㎖의 물을 첨가하고, 3㎖의 $CHCl_3$로 추출시켰다. 유기층을 물(2*1㎖)로 세척하고, 건조 및 증발시켰다. 고체 잔류물을 DAD 및 질량-검출기가 장치된 Agilent 1260 Infinity 시스템 상의 정제용 HPLC로 정제시켰다. SunFire C18 Prep Guard 카트리지, 100Å, 10㎛, 19㎜×10㎜가 구비된 Waters Sunfire C18 OBD Prep Column, 100Å, 5㎛, 19㎜×100㎜를 사용하였다. 사용된 용매는 탈이온수(A상) 및 HPLC-등급 메탄올(B상)이었다. 화합물 특성에 기초하여 사전설정된 크로마토그래피 구배 방법을 선택하였다.

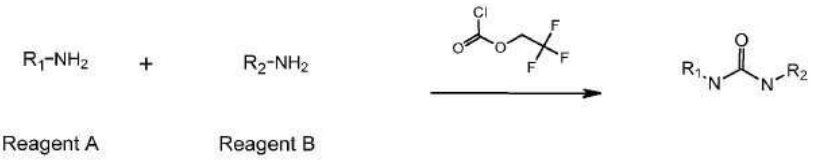
[2596] **유레아 합성**

[2597]



[2598] 바이알에 0.6㎜ol의 시약 A(아민염의 경우, 추가의 1.5당량의 DIPEA를 반응 혼합물에 첨가하였음), 2㎖의 아세토나이트릴 및 0.6㎜ol의 DIPEA를 충전시켰다. 바이알을 30분 동안 정치시키고, 이어서 0.6㎜ol의 시약 B를 넣었다. 바이알을 수욕에 넣고, 최대 8시간 동안 가열시키고, 이어서 30분 동안 냉각시켰다. 1㎖의 물을 혼합물에 첨가하고, 바이알을 초음파처리하였다. 잔류물이 결정화된 경우, 균일해질 때까지 혼합물을 교반하고, 여과시켰고, 결정화되지 않은 경우, 바이알이 채워질 때까지 물을 첨가하고, 표준 후처리를 사용하였다. 여과된 고체를 1㎖의 1:1 아이소프로필 알코올-물 혼합물로 2회 세척하였다. DAD 및 질량-검출기가 장치된 Agilent 1260 Infinity 시스템 상의 정제용 HPLC를 통해서 화합물의 정제를 수행하였다. SunFire C18 Prep Guard 카트리지, 100Å, 10㎛, 19㎜×10㎜가 구비된 Waters Sunfire C18 OBD Prep Column, 100Å, 5㎛, 19㎜×100㎜를 사용하였다. 사용

된 용매는 탈이온수(A상) 및 HPLC-등급 메탄올(B상)이었다. 화합물 특성에 기초하여 사전설정된 크로마토그래피 구배 방법을 선택하였다.

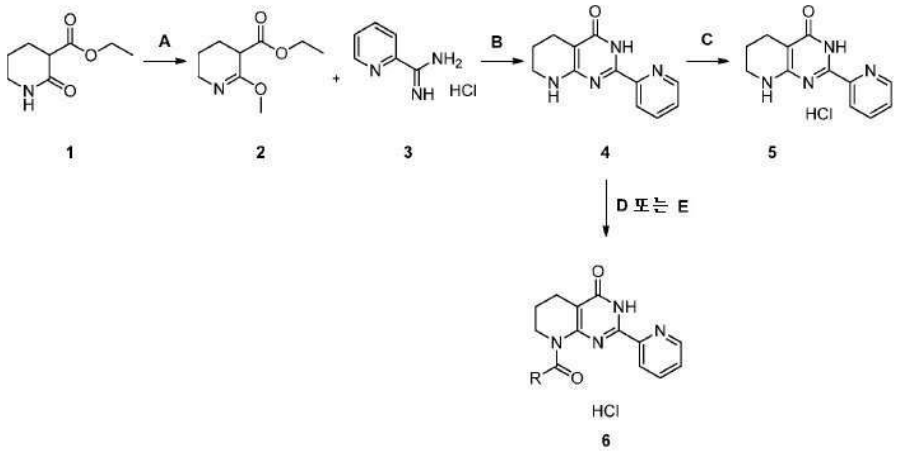


[2599]

[2600] 바이알에 0.6mmol의 시약 A(아민염의 경우, 추가의 1.5당량의 DIPEA를 반응 혼합물에 첨가하였음), 2mℓ의 아세토나이트릴, 0.9mmol의 DIPEA를 충전시키고, 어서 0.6mmol의 2,2,2-트라이플루오로에틸클로로폼에이트를 적가하였다. 0.5시간 동안 정치시킨 후, 0.73mmol의 시약 B를 혼합물에 첨가하였다. 바이알을 비등하는 수욕에 8시간 동안 넣었다. 0.5시간 냉각시킨 후, 1mℓ의 물을 첨가하고, 바이알을 초음파처리하였다. 생성된 침전물을 여과시키고, 50%의 2-프로판올 수용액 1mℓ로 2회 세척하였다. DAD 및 질량-검출기가 장치된 Agilent 1260 Infinity 시스템 상의 정제용 HPLC를 통해서 화합물의 정제를 수행하였다. SunFire C18 Prep Guard 카트리지, 100Å, 10㎛, 19㎜×10㎜가 구비된 Waters Sunfire C18 OBD Prep Column, 100Å, 5㎛, 19㎜×100㎜를 사용하였다. 사용된 용매는 탈이온수(A상) 및 HPLC-등급 메탄올(B상)이었다. 화합물 특성에 기초하여 사전설정된 크로마토그래피 구배 방법을 선택하였다.

[2601] **피페리디노-옥시피리미딘 합성**

[2602] 반응식 A



[2603]

[2604] 단계 A: 클로로폼(400mℓ) 중의 화합물 **1**(50.0g, 290mmol)의 용액에 Me_3OBF_4(34.5g, 220mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 6h 동안 교반하고, 이어서 K_2CO_3 포화 수성 용액(2×300mℓ)으로 세척하였다. 유기층을 분리시키고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 진공 증류(1torr에서 b.p. 78℃)로 정제시켜 45.6g(247mmol, 85%)의 화합물 **2**를 무색 오일로서 제공하였다.

[2605] 단계 B: Na(12.7g, 550mmol)를 EtOH(200mℓ)에 용해시켰다. 화합물 **3**(37.5g, 238mmol)을 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 0.5h 동안 교반하였다. 이어서 화합물 **2**(45.6g, 247mmol)를 첨가하고, 반응을 4h 동안 환류시키고, 이어서 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 물에 용해시키고, 10% HCl로 중화시켰다. 침전된 고체를 여과시키고, *i*-PrOH로부터 재결정화시켜 40.8g(179mmol, 75%)의 화합물 **4**를 백색 고체로서 수득하였다.

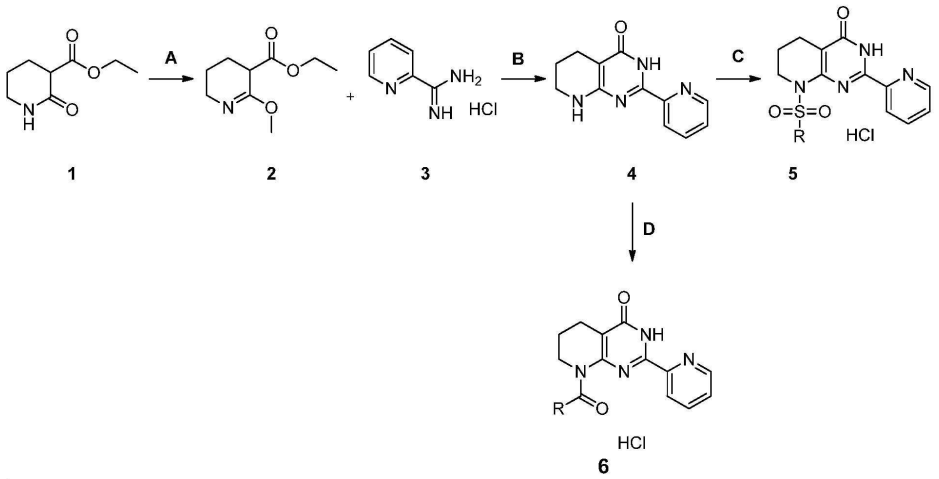
[2606] 단계 C: 무수 아세토나이트릴(2mℓ) 중의 화합물 **4**(0.020g, 0.088mmol)의 현탁액에 무수 다이옥산 중의 10% HCl 용액을 pH 3까지 적가하였다. 0.5h 동안 정치시킨 후 용매를 진공 하에서 제거하여 0.023g(0.088mmol, 100%)의 목표 화합물 **5**를 수득하였다.

[2607] 단계 D: 아세토나이트릴 중의 화합물 **4**(0.150g, 0.66mmol) 및 DIPEA(0.256g, 1.98mmol)의 용액에 상응하는 산 클로라이드를 첨가하였다(1 내지 3eq.). 생성된 혼합물을 환류 하에서 3시간 동안 교반하고, 이어서 진공 하에서 증발시켰다. 잔류물을 HPLC로 정제시켰다. 수득된 생성물을 무수 아세토나이트릴에 현탁시켰다. 무수 다이옥산 중의 10% HCl 용액을 pH 3까지 적가하였다. 0.5h 동안 정치시킨 후, 용매를 감압 하에서 제거하여 표적 아마이

드 6을 수득하였다.

[2608] 단계 E: 아세토나이트릴 중의 화합물 4(0.150g, 0.66mmol)의 용액에 [(4-메톡시벤질)옥시]아세트산(0.129g, 0.66mmol), DIPEA(0.46mℓ, 2.64mmol) 및 DMAP(0.005g, 0.04mmol)를 첨가하였다. 이어서 TBTU(0.847g, 2.64mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 8시간 동안 환류시키고, 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 HPLC로 정제시켜 아마이드 6을 수득하였다.

[2609] 반응식 B



[2610]

[2611] 단계 A: 클로로폼(400mℓ) 중의 화합물 1(50.0g, 290mmol)의 용액에 Me_3OBF_4(34.5g, 220mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 6h 동안 교반하고, 이어서 K_2CO_3 포화 수성 용액(2×300mℓ)으로 세척하였다. 유기층을 분리시키고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 진공 증류(1torr에서 b.p. 78℃)로 정제시켜 45.6g(247mmol, 85%)의 화합물 2를 무색 오일로서 제공하였다.

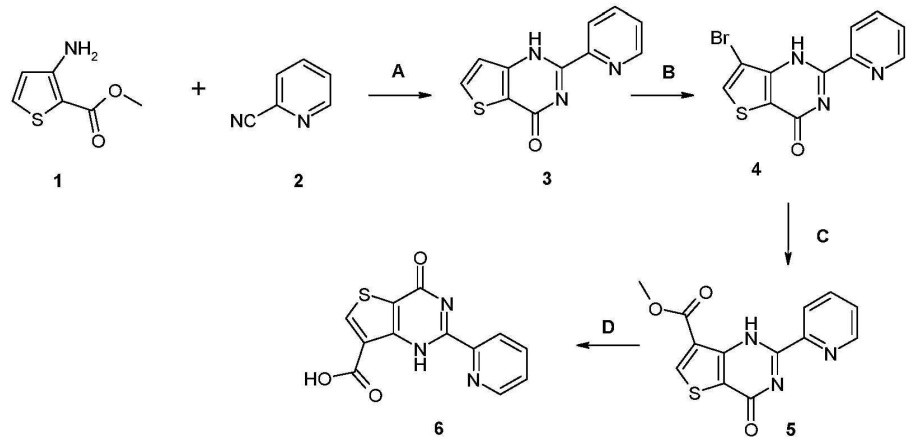
[2612] 단계 B: Na(12.7g, 550mmol)를 EtOH(200mℓ)에 용해시켰다. 화합물 3(37.5g, 238mmol)을 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 0.5h 동안 교반하였다. 이어서 화합물 2(45.6g, 247mmol)를 첨가하고, 반응을 4h 동안 환류시키고, 이어서 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 물에 용해시키고, 10% HCl로 중화시켰다. 침전된 고체를 여과시키고, *i*-PrOH로부터 재결정화시켜 40.8g(179mmol, 75%)의 화합물 4를 백색 고체로서 수득하였다.

[2613] 단계 C: 아세토나이트릴 중의 화합물 4(0.150g, 0.66mmol) 및 DIPEA(0.256g, 1.98mmol)의 용액에 상응하는 설폰일 클로라이드(0.99mmol, 1.5당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 환류 하에서 2h 동안 교반하고, 이어서 진공 하에서 증발시켰다. 잔류물을 HPLC로 정제시켜 목표 화합물 5를 수득하였다.

[2614] 단계 D: 아세토나이트릴 중의 화합물 4(0.150g, 0.66mmol) 및 DIPEA(0.256g, 1.98mmol)의 용액에 상응하는 산 클로라이드를 첨가하였다(1.3 내지 4eq.). 생성된 혼합물을 환류 하에서 3h 동안 교반하고, 이어서 진공 하에서 증발시켰다. 잔류물을 HPLC로 정제시켜 아마이드 6을 수득하였다.

[2615] **티에노-옥시피리미딘 합성**

[2616] 반응식 C



[2617]

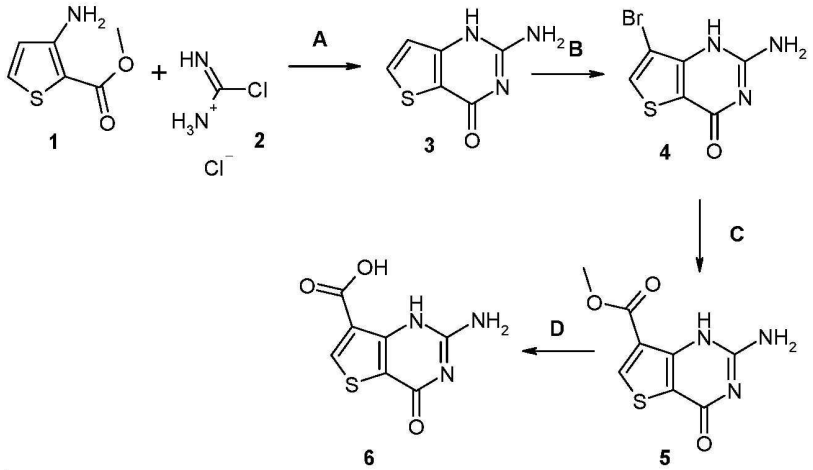
[2618] 단계 A: 300㎖ 다이옥산 HCl 중의 화합물 **1**(30g, 0.19㎫)의 용액에 화합물 **2**(23.85g, 0.23㎫)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 밤새 교반하고, 다이옥산(300㎖)으로 희석시키고, 3h 동안 환류시키고, 냉각시키고, 증발시켰다. 생성된 잔류물을 혼합물 EtOAc-iPrOH(1:2)로 세척하였다. 수율은 36g(0.157㎫, 83%)이었다.

[2619] 단계 B: 650㎖ 아세트산 중의 화합물 **3**(36g, 0.157㎫)의 용액에 브로민(35㎖)을 rt에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 48h 동안 환류시키고, 냉각시키고, 증발시키고, 물로 희석시켰다. 생성된 침전물을 여과시키고, 물로 세척하고, 건조시켰다. 수율은 45g(0.146㎫, 93%)이었다.

[2620] 단계 C: 메탄올(500㎖) 중의 화합물 **4**(35g, 0.114㎫) 및 다이클로로메탄과의 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 복합체 CAS95464054(2%㎫)의 혼합물을 밤새 CO(10bar) 하에서 오토클레이브에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시키고, 증발시켰다. 생성된 잔류물을 물로 세척하고, 건조시켰다. 수율은 26g(0.091㎫, 80%)이었다.

[2621] 단계 D: 화합물 **5**(16g, 0.055㎫)를 600㎖ 메탄올 중의 NaOH(21g, 0.525㎫)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류시켰다 밤새, 증발시켰다. 고체 잔류물을 물로 세척하고, 공기 건조시켰다. 수율은 12.7g(0.046㎫, 84%)이었다.

[2622] 반응식 D



[2623]

[2624] 단계 A: 화합물 **1**(50g, 0.318㎫), 화합물 **2**(54.86g, 0.477㎫) 및 메틸설폰일메탄(150.6g, 1.59㎫)의 혼합물을 밤새 환류시키고, 냉각시키고, 증발시켰다. 생성된 잔류물을 혼합물 EtOAc-iPrOH(1:2)로 세척하였다. 수율은 41.65g(0.249㎫, 78%)이었다.

[2625] 단계 B: 700㎖ 아세트산 중의 화합물 **3**(41.65g, 0.249㎫)의 용액에 브로민(42㎖)을 rt에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 48h 동안 환류시키고, 냉각시키고, 증발시키고, 물로 희석시켰다. 생성된 침전물을 여과시키고, 물로 세

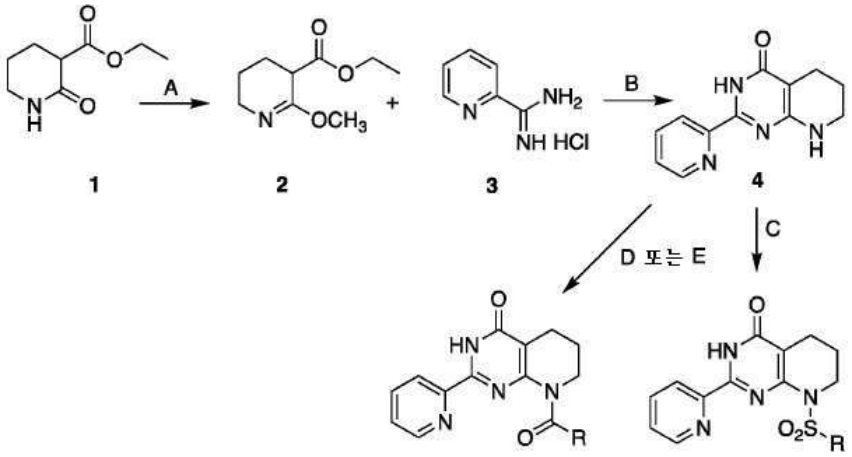
척하고, 건조시켰다. 수율은 51g(0.207㎫, 83%)이었다.

[2626] 단계 C: 메탄올(500㎖) 중의 화합물 4(35g, 0.142㎫) 및 다이클로로메탄과의 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 복합체 CAS95464054(2%㎫)의 혼합물을 밤새 CO(10bar) 하에서 오토클레이브에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시키고, 증발시켰다. 생성된 잔류물을 물로 세척하고, 건조시켰다. 수율은 28g(0.124㎫, 88%)이었다.

[2627] 단계 D: 화합물 5(15g, 0.067㎫)을 600㎖ 메탄올 중의 NaOH(20g, 0.5㎫)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 환류시키고, 증발시켰다. 고체 잔류물을 물로 세척하고, 공기 건조시켰다. 수율은 11.2g(0.053㎫, 79%)이었다.

[2628] 화합물 6으로부터의 아마이드 합성: 1.1eq의 산 6 및 1eq의 상응하는 아민의 혼합물을 DMF(9.5% wt) 중의 HOBt 용액 1㎖에 용해시켰다. 이어서 1.2eq의 EDC를 첨가하고, 반응 혼합물을 rt에서 밤새(16-18h) 교반하였다. 반응의 완결 후에, LCMS로 모니터링하고, 반응 혼합물을 4㎖의 증류수로 희석시키고, 30 내지 40min 동안 초음파욕에 유지시켰다. 생성된 잔류물을 여과시키고, 물로 세척하고, 고진공 하에서 건조시켰다. 잔류물이 형성되지 않으면, 수성 용액을 4㎖의 DCM으로 추출시키고, 유기층을 물(2*4㎖)로 세척하고, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 순도가 낮은 경우 최종 화합물을 정제용 HPLC 정제에 적용하였다.

[2629] 반응식 1



[2630]

[2631] 단계 A: 클로로폼(400㎖) 중의 화합물 1(50.0g, 290㎜ol)의 용액에 Me_3OBF_4(34.5g, 220㎜ol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 6h 동안 교반하고, 이어서 K_2CO_3 포화 수성 용액(2×300㎖)으로 세척하였다. 유기층을 분리시키고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 진공 증류(1torr에서 b.p. 78℃)로 정제시켜 45.6g(247㎜ol, 85%)의 화합물 2를 무색 오일로서 제공하였다.

[2632] 단계 B: Na(12.7g, 550㎜ol)를 EtOH(200㎖)에 용해시켰다. 화합물 3(37.5g, 238㎜ol)을 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 0.5h 동안 교반하였다. 이어서 화합물 2(45.6g, 247㎜ol)를 첨가하고, 반응을 4h 동안 환류시키고, 이어서 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 물에 용해시키고, 10% HCl로 중화시켰다. 침전된 고체를 여과시키고, *i*-PrOH로부터 재결정화시켜 40.8g(179㎜ol, 75%)의 화합물 4를 백색 고체로서 수득하였다.

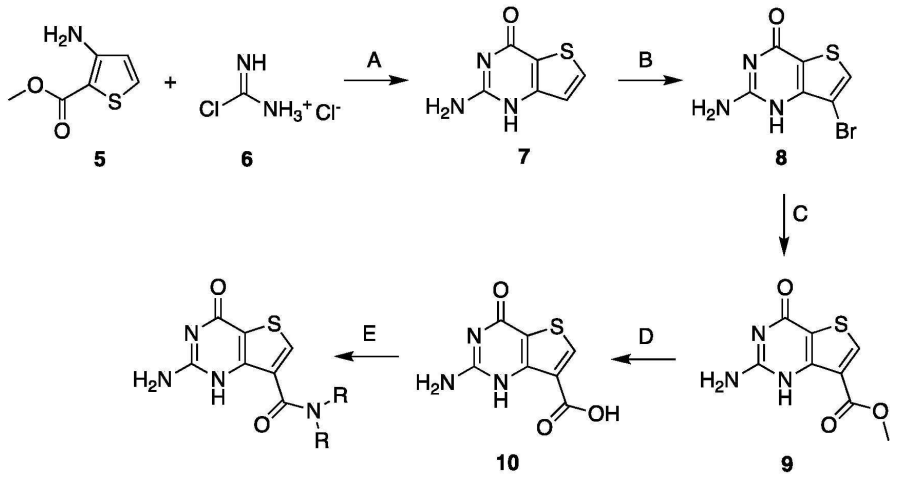
[2633] 단계 C: 아세토나이트릴 중의 화합물 4(0.150g, 0.66㎜ol) 및 DIPEA(0.256g, 1.98㎜ol)의 용액에 상응하는 설폰일 클로라이드(0.99㎜ol, 1.5당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 환류 하에서 2h 동안 교반하고, 이어서 진공 하에서 증발시켰다. 잔류물을 HPLC로 정제시켜 표적 설폰아마이드를 수득하였다.

[2634] 단계 D: 아세토나이트릴 중의 화합물 4(0.150g, 0.66㎜ol) 및 DIPEA(0.256g, 1.98㎜ol)의 용액에 상응하는 산 클로라이드를 첨가하였다(1 내지 3eq.). 생성된 혼합물을 환류 하에서 3시간 동안 교반하고, 이어서 진공 하에서 증발시켰다. 잔류물을 HPLC로 정제시켰다. 수득된 생성물을 무수 아세토나이트릴에 현탁시켰다. 무수 다이옥산 중의 10% HCl 용액을 pH 3까지 적가하였다. 0.5h 동안 정치시킨 후, 용매를 감압 하에서 제거하여 표적 아마이드를 수득하였다.

[2635] 단계 E: 아세토나이트릴 중의 화합물 4(0.150g, 0.66㎜ol) 및 DIPEA(0.256g, 1.98㎜ol)의 용액에 상응하는 산 클

로라이드를 첨가하였다(1.3 내지 4eq.). 생성된 혼합물을 환류 하에서 3h 동안 교반하고, 이어서 진공 하에서 증발시켰다. 잔류물을 HPLC로 정제시켜 아마이드를 수득하였다.

[2636] 반응식 2



[2637]

[2638] 단계 A: 화합물 5(50g, 0.318㎜), 화합물 6(54.86g, 0.477㎜) 및 메틸설폰일메탄(150.6g, 1.59㎜)의 혼합물을 밤새 환류시키고, 냉각시키고, 증발시켰다. 생성된 잔류물을 EtOAc-iPrOH(1:2)로 세척하였다. 7의 수율은 41.65g(0.249㎜, 78%)이었다.

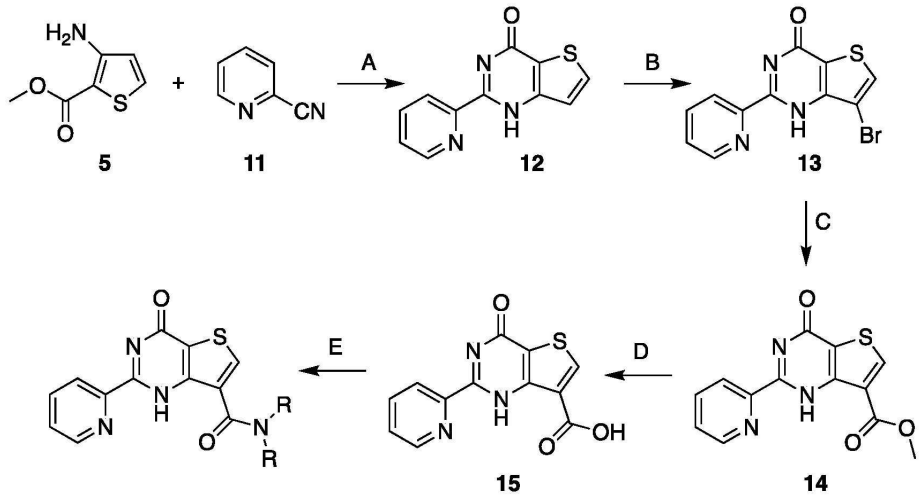
[2639] 단계 B: 700㎖ 아세트산 중의 화합물 7(41.65g, 0.249㎜)의 용액에 브로민(42㎖)을 rt에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 48h 동안 환류시키고, 냉각시키고, 증발시키고, 물로 희석시켰다. 생성된 침전물을 여과시키고, 물로 세척하고, 건조시켰다. 8의 수율은 51g(0.207㎜, 83%)이었다.

[2640] 단계 C: 메탄올(500㎖) 중의 화합물 8(35g, 0.142㎜) 및 다이클로로메탄과의 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 복합체 CAS95464054(2%㎜)의 혼합물을 밤새 CO(10bar) 하에서 오토클레이브에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시키고, 증발시켰다. 생성된 잔류물을 물로 세척하고, 건조시켰다. 9의 수율은 28g(0.124㎜, 88%)이었다.

[2641] 단계 D: 화합물 9(15g, 0.067㎜)을 600㎖ 메탄올 중의 NaOH(20g, 0.5㎜)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 환류시키고, 증발시켰다. 고체 잔류물을 물로 세척하고, 공기 건조시켰다. 10의 수율은 11.2g(0.053㎜, 79%)이었다.

[2642] 단계 E: 화합물 10으로부터의 아마이드 합성: 1.1eq의 산 10 및 1eq의 상응하는 아민을 DMF(9.5% wt) 중의 HOBt 용액 1㎖에 용해시켰다. 이어서 1.2eq의 EDC를 첨가하고, 반응 혼합물을 rt에서 밤새(16 내지 18h) 교반하였다. 반응의 완결 후에, LCMS로 모니터링하고, 반응 혼합물을 4㎖의 증류수로 희석시키고, 30 내지 40min 동안 초음파욕에 유지시켰다. 생성된 잔류물을 여과시키고, 물로 세척하고, 고진공 하에서 건조시켜 목표 아마이드를 제공하였다. 잔류물이 형성되지 않으면, 수성 용액을 4㎖의 DCM으로 추출시키고, 유기층을 물(2*4㎖)로 세척하고, 용매를 감압 하에서 제거하여 목표 아마이드를 제공하였다. 순도가 낮은 경우 최종 화합물을 정제용 HPLC 정제에 적용하였다.

[2643] 반응식 3



[2644]

[2645] 단계 A: 300㎖ 다이옥산 HCl 중의 화합물 5(30g, 0.19㎫)의 용액에 화합물 11(23.85g, 0.23㎫)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 밤새 교반하고, 다이옥산(300㎖)으로 희석시키고, 3h 동안 환류시키고, 냉각시키고, 증발시켰다. 생성된 잔류물을 EtOAc-iPrOH(1:2)로 세척하였다. 12의 수율은 36g(0.157㎫, 83%)이었다.

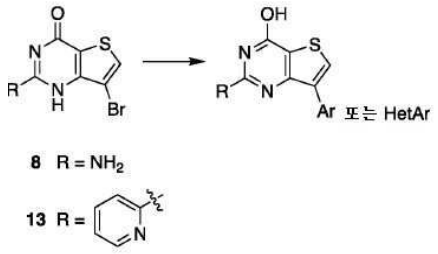
[2646] 단계 B: 650㎖ 아세트산 중의 화합물 12(36g, 0.157㎫)의 용액에 브로민(35㎖)을 rt에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 48h 동안 환류시키고, 냉각시키고, 증발시키고, 물로 희석시켰다. 생성된 침전물을 여과시키고, 물로 세척하고, 건조시켰다. 13의 수율은 45g(0.146㎫, 93%)이었다.

[2647] 단계 C: 메탄올(500㎖) 중의 화합물 13(35g, 0.114㎫) 및 다이클로로메탄과의 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 복합체 CAS95464054(2%㎫)의 혼합물을 밤새 CO(10bar) 하에서 오토클레이브에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시키고, 증발시켰다. 생성된 잔류물을 물로 세척하고, 건조시켰다. 14의 수율은 26g(0.091㎫, 80%)이었다.

[2648] 단계 D: 화합물 14(16g, 0.055㎫)를 600㎖ 메탄올 중의 NaOH(21g, 0.525㎫)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 환류시키고, 증발시켰다. 고체 잔류물을 물로 세척하고, 공기 건조시켰다. 15의 수율은 12.7g(0.046㎫, 84%)이었다.

[2649] 단계 E: 화합물 14로부터의 아마이드 합성: 1.1eq의 산 15 및 1eq의 상응하는 아민을 DMF(9.5% wt) 중의 HOBt 용액 1㎖에 용해시켰다. 이어서 1.2eq의 EDC를 첨가하고, 반응 혼합물을 rt에서 밤새(16 내지 18h) 교반하였다. 반응의 완결 후에, LCMS로 모니터링하고, 반응 혼합물을 4㎖의 증류수로 희석시키고, 30 내지 40min 동안 초음파욕에 유지시켰다. 생성된 잔류물을 여과시키고, 물로 세척하고, 고진공 하에서 건조시켜 목표 아마이드를 제공하였다. 잔류물이 형성되지 않으면, 수성 용액을 4㎖의 DCM으로 추출시키고, 유기층을 물(2*4㎖)로 세척하고, 용매를 감압 하에서 제거하여 목표 아마이드를 제공하였다. 순도가 낮은 경우 최종 화합물을 정제용 HPLC 정제에 적용하였다.

[2650] 반응식 4

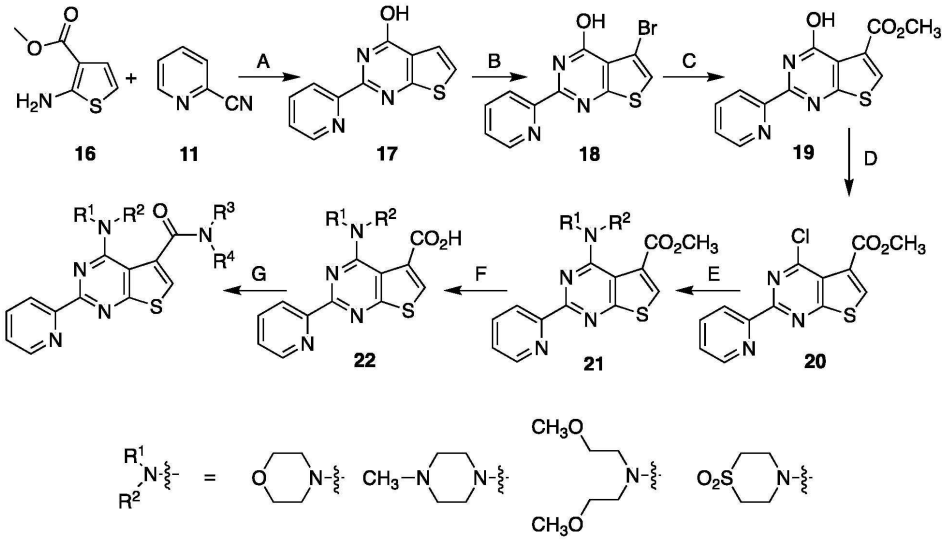


[2651]

[2652] 화합물 8(반응식 2, 단계 B에서 제조됨) 또는 화합물 13(반응식 3, 단계 B에서 제조됨)에서 시작하여, 반응을 100mg 규모로 수행하였다. 일반적인 절차: 다이옥산(3㎖)과 H_2O(1㎖)의 혼합물 중의 화합물 8 또는 화합물 13(1eq.), 아릴 붕산(1.5eq.), K_2CO_3(3eq.) 및 [1,1'비스(다이페닐포스피노)-페로센]다이클로로팔라듐(II)-다이

클로로메탄 복합체(0.05eq.)를 밤새 아르곤 분위기 하에서 95℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 혼합물을 CH_2Cl_2로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기층을 증발시키고, 진공 하에서 건조시켰다. 잔류물을 HPLC로 정제시켜 목표 화합물을 수득하였다.

[2653] 반응식 5



[2654]

[2655] 단계 A: 화합물 16(10g, 0.063mol, 1.0eq) 및 피리딘-2-카보나이트릴 11(6.62g, 0.063mol, 1.0eq)을 MeOH(200mℓ)에서 혼합하였다. 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, 소듐 메톡사이드(5.1g, 0.094mol, 1.5eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에서 교반하고 24h 동안, 진공 하에서 농축시키고, 다이클로로메탄으로 희석시키고, 포화 염화암모늄에 부었다. 유기층을 물, 포화 염화나트륨으로 세척하고, Na_2SO_4로 세척하고, 여과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 고체를 MTBE로 배산처리하여 화합물 17(2.88g, 20% 수율)을 제공하였다.

[2656] 단계 B: 100mℓ 아세트산 중의 화합물 17(2g, 8.72mmol)의 용액에, 브로민(4.1g, 26.16mmol, 3.0eq)을 rt에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 48h 동안 환류시키고, 냉각시키고, 증발시키고, 물로 희석시켰다. 생성된 침전물을 여과시키고, 물로 세척하고, 건조시켜 18을 고체로서 제공하였다(2.4g, 90% 수율).

[2657] 단계 C: 메탄올(500mℓ) 중의 화합물 18(2.4g, 7.84mmol) 및 다이클로로메탄과의 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 복합체 CAS95464054(2%mol)의 혼합물을 밤새 CO(10bar) 하에서 오토클레이브에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시키고, 증발시켰다. 생성된 잔류물을 물로 세척하고, 건조시켰다. 19의 수율은 1.8g(6.27mmol, 80% 수율)이었다.

[2658] 단계 D: 화합물 19(5g, 0.017mol, 1eq.) 및 염화포스포릴(100mℓ)을 환류 하에서 24h 동안 가열시켰다. 이어서 반응 혼합물을 건조물로 증발시켰다. 조 잔류물을 CH_2Cl_2에 용해시키고, 빙수 및 5% $NaHCO_3$ 용액으로 주의 깊게 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조물로 증발시켜 충분히 순수한 화합물 20을 분말로서 제공하였다(5.05g, 수율 95%).

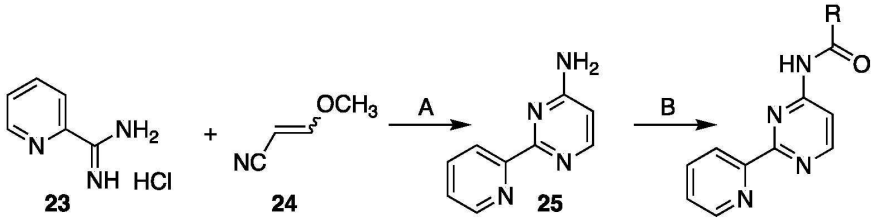
[2659] 단계 E: 염소 치환을 위한 일반적인 절차. $CHCl_3$ 중의 20의 교반되는 용액에 트라이에틸아민(1.5eq.) 및 적절한 아민(1.2eq)을 한 번에 첨가하고, 반응을 4시간 동안 환류 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 2회 세척하고, 감압 하에서 증발시켜 조 생성물을 제공하였다. 조물질을 용리액으로서 $CHCl_3$:MeCN(1:4)을 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 화합물 21을 수득하였다.

[2660] 단계 F: 에스터 가수분해를 위한 일반적인 절차. 화합물 21을 메탄올 중의 NaOH 1M 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 환류 하에서 가열시키고, 증발시켰다. 고체 잔류물을 물에 용해시키고, 3N HCl로 pH 약 4 내지 5까지 산성화시켰다. 형성된 침전물을 여과시키고, 물로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜 순수한 산 22를 제공하였다.

[2661] 단계 G: 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차. 반응을 100mg 규모로 수행하였다. 1.1eq의 산 22 및 1eq의 상응하는 아민 R^3R^4NH를 DMF(9.5% wt) 중의 HOBt 용액 1mℓ에 용해시켰다. 이어서 1.2eq의 EDC를 첨가하고, 반응 혼

합물을 rt에서 밤새(16 내지 18h) 교반하였다. 반응의 완결 후에, LCMS로 모니터링하고, 반응 혼합물을 4㎖의 증류수로 희석시키고, 30 내지 40min 동안 초음파욕에 유지시켰다. 생성된 잔류물을 여과시키고, 물로 세척하고, 고진공 하에서 건조시켜 목표 화합물을 제공하였다. 잔류물이 형성되지 않으면, 수성 용액을 4㎖의 DCM으로 추출시키고, 유기층을 물(2*4㎖)로 세척하고, 용매를 감압 하에서 제거하여 목표 화합물을 제공하였다. 순도가 낮은 경우 목표 화합물을 정제용 HPLC 정제에 적용하였다.

[2662] 반응식 6

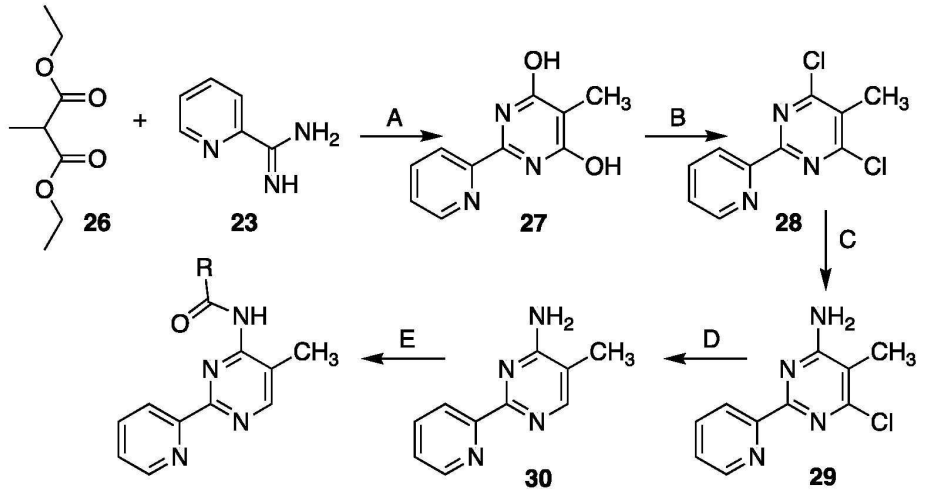


[2663]

[2664] 단계 A: 400㎖의 무수 메탄올 중의 157.8 g(1.0㏖)의 2-피리딘카복스아미딘 염산염 23, 54.2g(1.0㏖)의 소듐 메톡사이드의 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 염화나트륨을 여과시키고, 여과액을 건조물로 농축시켰다. 잔류물 및 83g(1.0몰)의 3-메톡시아크릴로나이트릴 24를 3시간 동안 함께 가열시키고(100 내지 160℃), 그 때 에탄올의 분출이 중단되었고, 용융물이 결정화되기 시작하였다. 생성물 25를 실온까지 냉각시키고, 메탄올에 현탁시키고, 여과시키고, 건조시켜 25 125.6g(73% 수율)을 수득하였다.

[2665] 단계 B: 반응을 100㎎ 규모로 수행하였다. 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차: 1.1eq의 적절한 산 및 1eq의 25를 DMF(9.5% wt) 중의 HOBt 용액 1㎖에 용해시켰다. 이어서 1.2eq의 EDC를 첨가하고, 반응 혼합물을 rt에서 밤새(16 내지 18h) 교반하였다. 반응의 완결 후에, LCMS로 모니터링하고, 반응 혼합물을 4㎖의 증류수로 희석시키고, 30 내지 40min 동안 초음파욕에 유지시켰다. 생성된 잔류물을 여과시키고, 물로 세척하고, 고진공 하에서 건조시켜 목표 화합물을 제공하였다. 잔류물이 형성되지 않으면, 수성 용액을 4㎖의 DCM으로 추출시키고, 유기층을 물(2*4㎖)로 세척하고, 용매를 감압 하에서 제거하여 목표 화합물을 제공하였다. 순도가 낮은 경우 최종 화합물을 정제용 HPLC 정제에 적용하였다.

[2666] 반응식 7



[2667]

[2668] 단계 A: NaOMe(4.46g, 82.64㎜ol)를 MeOH(200㎖) 중의 다이에틸 2-메틸말론에이트 26(14.34g, 82.64㎜ol) 및 피리딘-2-카복스아미딘 23(10g, 82.64㎜ol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에서 40min 동안 가열시켰고, 침전물이 형성되었다. 반응 혼합물을 MeOH(100㎖) 및 EtOAc(200㎖)로 희석시키고, 침전물을 배산처리하고, 여과에 의해서 수집하여 27을 제공하였다(11.57g, 57㎜ol, 69% 수율).

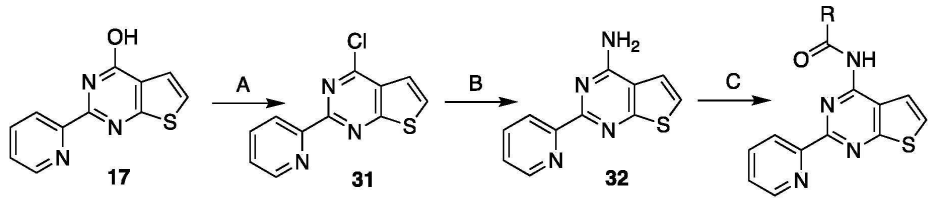
[2669] 단계 B: 화합물 27을 24h 동안 염화포스포릴 중에서 환류 하에서 가열시켰다. 이어서 반응 혼합물을 건조물로 증발시켰다. 조 잔류물을 CH_2Cl_2에 용해시키고, 빙수 및 5% $NaHCO_3$ 용액으로 주의 깊게 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조물로 증발시켜 화합물 28을 제공하였다.

[2670] 단계 C: 메탄올(100㎖) 중의 28(2g, 8.36mmol) 및 암모니아의 용액을 0.5L의 둥근 바닥 플라스크에 첨가하였다. 용액을 50℃에서 5h 동안 교반하고, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 침전물을 여과시키고, 차가운 메탄올(20㎖)로 세척하고, 감압 하에서 건조시켜 29(1.5g, 81% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[2671] 단계 D: 화합물 29(1.5g, 6.81mmol)을 메탄올(10㎖), 에틸 아세테이트(10㎖) 및 트라이에틸아민(0.948㎖, 6.81mmol)의 혼합물에 현탁시켰다. 10% Pd/C를 혼합물에 첨가하고, 생성된 현탁액을 실온에서 2시간 동안 수소 분위기 하에서 교반하고, 이어서 여과시켰다. 여과액을 진공 하에서 농축시키고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 표제 화합물 30(0.81g, 64% 수율)을 갈색 고체로서 제공하였다.

[2672] 단계 E: 반응을 100mg 규모로 수행하였다. 1.1eq의 적절한 산 및 1eq의 30을 DMF(9.5% wt) 중의 HOBt 용액 1㎖에 용해시켰다. 이어서 1.2eq의 EDC를 첨가하고, 반응 혼합물을 rt에서 밤새(16 내지 18h) 교반하였다. 반응의 완결 후에, LCMS로 모니터링하고, 반응 혼합물을 4㎖의 증류수로 희석시키고, 30 내지 40min 동안 초음파욕에 유지시켰다. 생성된 잔류물을 여과시키고, 물로 세척하고, 고진공 하에서 건조시켜 목표 화합물을 제공하였다. 잔류물이 형성되지 않으면, 수성 용액을 4㎖의 DCM으로 추출시키고, 유기층을 물(2*4㎖)로 세척하고, 용매를 감압 하에서 제거하여 목표 화합물을 제공하였다. 순도가 낮은 경우 최종 화합물을 정제용 HPLC 정제에 적용하였다.

[2673] 반응식 8



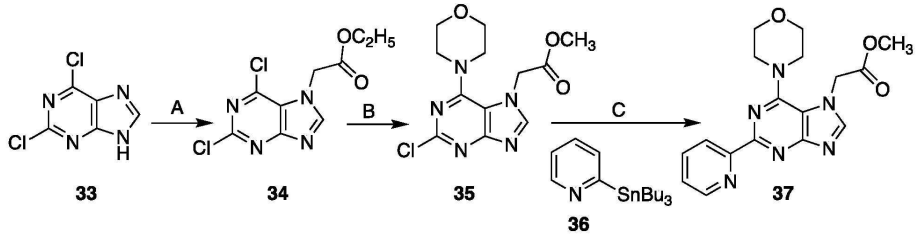
[2674]

[2675] 단계 A: 화합물 17 (20g, 0.087mol, 1eq.) 및 염화포스포릴(300㎖)을 환류 하에서 24h 동안 가열시켰다. 이어서 반응 혼합물을 건조물로 증발시켰다. 조 잔류물을 CH_2Cl_2에 용해시키고, 빙수 및 5% $NaHCO_3$ 용액으로 주의 깊게 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조물로 증발시켜 충분히 순수한 화합물 31을 황색 분말로서 제공하였다(20.5g, 수율 95%).

[2676] 단계 B: 화합물 31(10g, 0.0405mol, 1eq)을 25% 수성 암모니아 용액(200㎖) 중에서 100℃에서 오토클레이브 내에서 10h 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 r.t.까지 냉각시키고, 침전물을 여과시키고, 물로 세척하고, 공기 건조시켜 화합물 32를 백색 고체로서 제공하였다(8.77g, 95% 수율).

[2677] 단계 C: 반응을 100mg 규모로 수행하였다. 1.1eq의 적절한 산 및 1eq의 32를 DMF(9.5% wt) 중의 HOBt 용액 1㎖에 용해시켰다. 이어서 1.2eq의 EDC를 첨가하고, 반응 혼합물을 rt에서 밤새(16 내지 18h) 교반하였다. 반응의 완결 후에, LCMS로 모니터링하고, 반응 혼합물을 4㎖의 증류수로 희석시키고, 30 내지 40min 동안 초음파욕에 유지시켰다. 생성된 잔류물을 여과시키고, 물로 세척하고, 고진공 하에서 건조시켜 목표 화합물을 제공하였다. 잔류물이 형성되지 않으면, 수성 용액을 4㎖의 DCM으로 추출시키고, 유기층을 물(2*4㎖)로 세척하고, 용매를 감압 하에서 제거하여 목표 화합물을 제공하였다. 순도가 낮은 경우 최종 화합물을 정제용 HPLC 정제에 적용하였다.

[2678] 반응식 9



[2679]

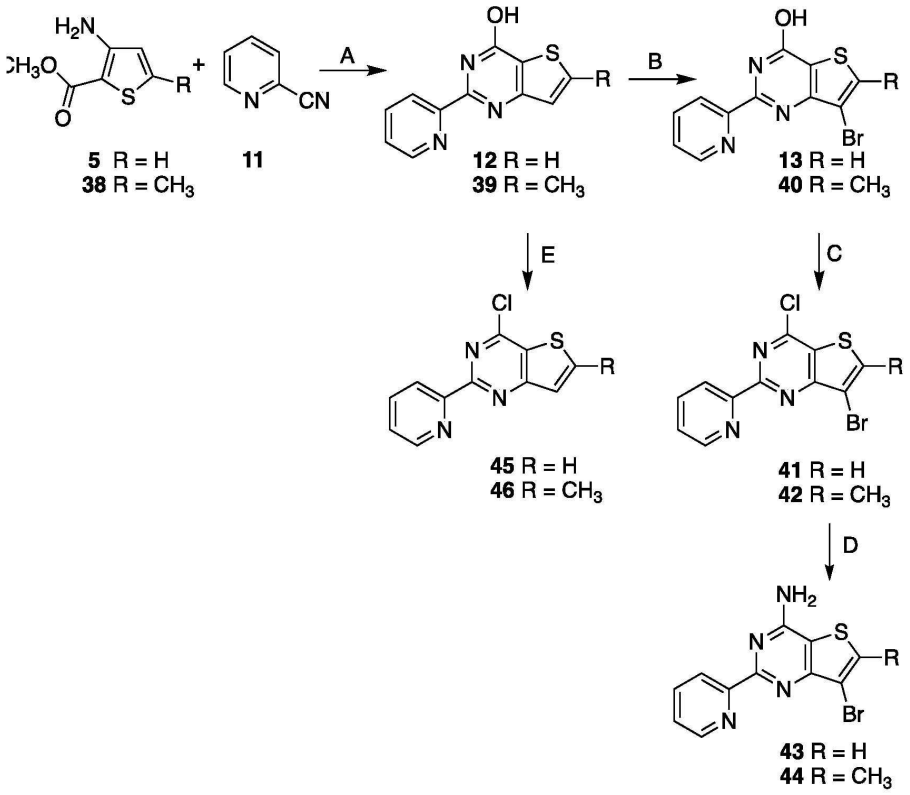
[2680] 단계 A: 화합물 33(20g, 105.8mmol, 1eq.)를 무수 THF(300㎖)에 현탁시키고, -100℃까지 냉각시켰다. 3M MeMgCl(43㎖, 1.2eq.)의 THF 용액을 첨가하고, 반응을 주변 온도에서 30min 동안 교반하였다. 용액을 -78℃까지 냉각시키고, 에틸 브로모아세테이트(13㎖, 116.4mmol)를 적가하고, 반응을 실온까지 가온시켰다. 18시간 후 반응

을 메탄올로 반응정지시키고, 혼합물을 감압 하에서 건조물로 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 화합물 34를 제공하였다(7g, 25% 수율).

[2681] 단계 B: THF 중의 34(7g, 26.8mmol)의 용액에 모르폴린(7㎖, 80.4mmol)을 첨가하였다. 24시간 후 반응이 완결되었다. 반응 혼합물을 여과시키고, 물로 세척하여 35를 제공하였다(6.5g, 78% 수율).

[2682] 단계 C: DMF(100㎖) 중의 2-(트라이부틸스탠일)피리딘 36(7.82g, 21.25mmol), 화합물 35(6.5g, 20.85mmol) 및 $Pd(dppf)_2$(5mol%)의 용액을 150℃에서 5일 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 잔류물을 MTBE(200㎖)에 용해시켰다. 생성된 유기 용액을 물(2x 100㎖) 및 포화 염화나트륨 용액(100㎖)으로 세척하였다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, SiO_2 패드로 여과시키고, 건조물로 증발시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 화합물 37을 수득하였다(1.8g, 24% 수율)

[2683] 반응식 10



[2684]

[2685] 단계 A: 화합물 39를 반응식 3, 단계 A에 기재된 바와 같이 12와 유사하게 제조하였다.

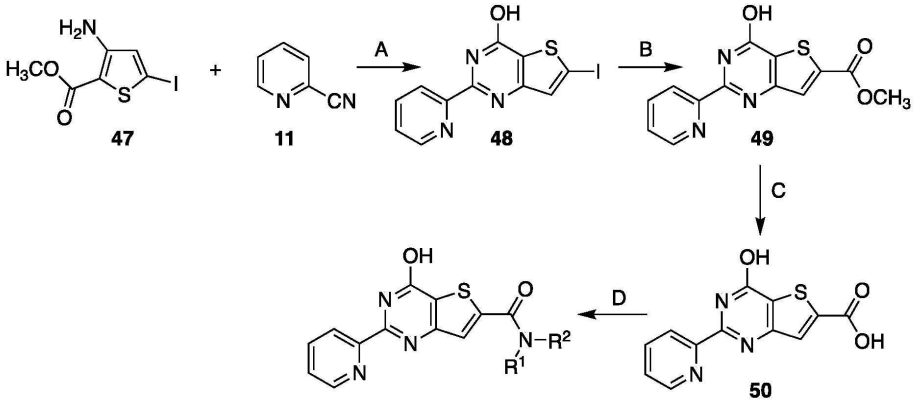
[2686] 단계 B: 화합물 40을 반응식 3, 단계 B에 기재된 바와 같이 13과 유사하게 제조하였다.

[2687] 단계 C: 실시예 65의 단계 C에 기재된 절차와 유사한 절차를 사용하여 화합물 41을 화합물 13으로부터 제조하였고, 화합물 42를 화합물 40으로부터 제조하였다.

[2688] 단계 D: 화합물 32의 제조에 대해서 반응식 8, 단계 B에 기재된 절차와 유사한 절차를 사용하여 화합물 43을 화합물 41로부터 제조하였고, 화합물 44를 화합물 42로부터 제조하였다.

[2689] 단계 F: 실시예 65의 단계 C에 기재된 절차와 유사한 절차를 사용하여, 화합물 45를, 반응식 3, 단계 A에 기재된 바와 같이 제조된 화합물 12으로부터 제조하였고, 화합물 46을 화합물 39로부터 제조하였다.

[2690] 반응식 11



[2691]

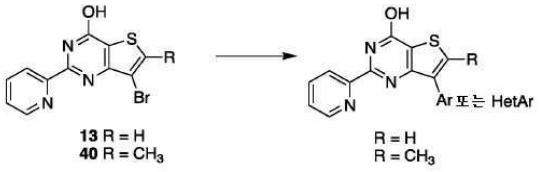
[2692] 단계 A: 반응식 3, 단계 A에서 화합물 12의 제조와 유사한 절차를 사용하여 화합물 47 및 화합물 11로부터 화합물 48을 제조하였다.

[2693] 단계 B: 메탄올(100mℓ) 중의 화합물 48(4g, 11.26mmol) 및 다이클로로메탄과의 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 복합체 CAS95464054(2%mol)의 혼합물을 밤새 CO(10bar) 하에서 오토클레이브에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시키고, 증발시켰다. 생성된 잔류물을 물로 세척하고, 건조시켰다. 49의 수율은 2.65g(9.24mmol, 82% 수율)이었다.

[2694] 단계 C: 에스터 가수분해를 위한 일반적인 절차를 사용하여 반응식 3의 단계 D로 화합물 15에 대해서와 유사하게 화합물 50을 제조하였다.

[2695] 단계 D: 반응을 100mg 규모로 수행하였다. 1.1eq의 산 50 및 1eq의 상응하는 아민을 DMF(9.5% wt) 중의 HOBt 용액 1mℓ에 용해시켰다. 이어서 1.2eq의 EDC를 첨가하고, 반응 혼합물을 rt에서 밤새(16 내지 18h) 교반하였다. 반응의 완결 후에, LCMS로 모니터링하고, 반응 혼합물을 4mℓ의 증류수로 희석시키고, 30 내지 40min 동안 초음파욕에 유지시켰다. 생성된 잔류물을 여과시키고, 물로 세척하고, 고진공 하에서 건조시켜 목표 아마이드를 제공하였다. 잔류물이 형성되지 않으면, 수성 용액을 4mℓ의 DCM으로 추출시키고, 유기층을 물(2*4mℓ)로 세척하고, 용매를 감압 하에서 제거하여 목표 아마이드를 제공하였다. 순도가 낮은 경우 최종 화합물을 정제용 HPLC 정제에 적용하였다.

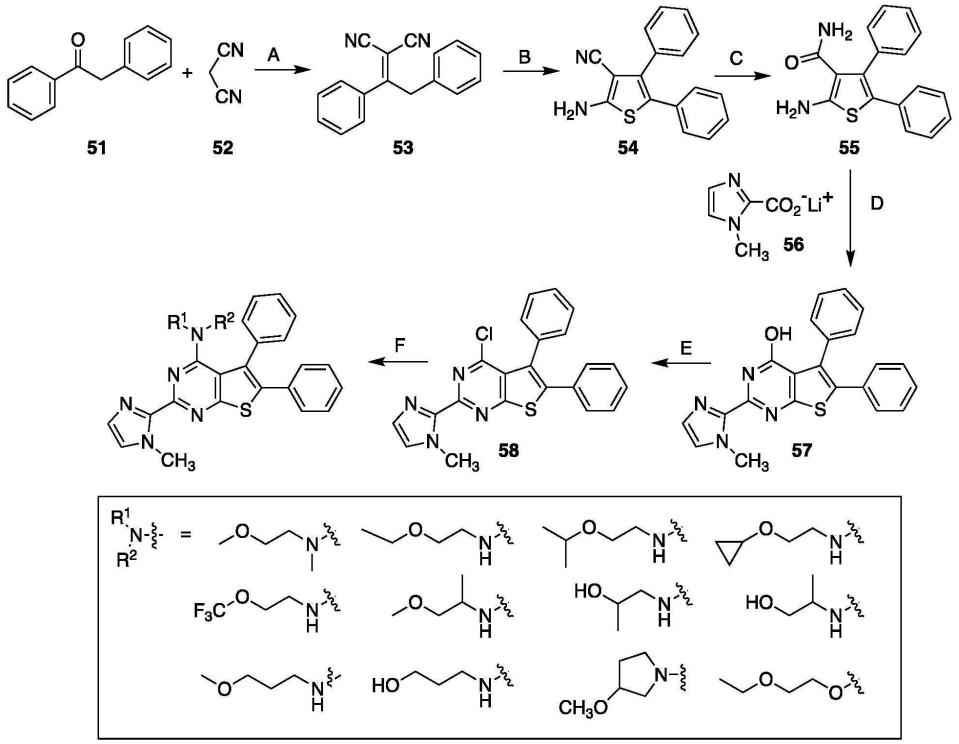
[2696] 반응식 12



[2697]

[2698] 화합물 13(반응식 3, 단계 B에서 제조됨) 또는 화합물 40(반응식 10, 단계 B에서 제조됨)에서 시작하여, 반응을 100mg 규모로 수행하였다. 일반적인 절차: 다이옥산(3mℓ)과 H_2O(1mℓ)의 혼합물 중의 화합물 13 또는 화합물 40(1eq.), 적절한 아릴 도는 헤테로아릴 붕산(1.5eq.), K_2CO_3(3eq.) 및 [1,1'비스(다이페닐포스피노)-페로센]다이클로로팔라듐(II)-다이클로로메탄 복합체(0.05eq.)를 밤새 아르곤 분위기 하에서 95℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 혼합물을 CH_2Cl_2로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기층을 증발시키고, 진공 하에서 건조시켰다. 잔류물을 HPLC로 정제시켜 목표 화합물을 수득하였다.

[2699] 반응식 13



[2700]

[2701] 단계 A: 헥사메틸다이실라잔(1.5eq)을 HOAc(7㎖)에 적가하였다. 생성된 혼합물을 HOAc(5㎖) 중의 말로노나이트릴 52(2.0eq) 및 화합물 51(1.0eq)의 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류시키면서 밤새 교반하고, 이어서, rt까지 냉각시키고, 톨루엔(30㎖) 및 물(20㎖)로 희석시켰다. 유기층을 분리시키고, 물(3*2㎖)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 화합물 53을 수득하였다. 규모는 2g의 생성물의 이론적인 수율을 기초로 계산하였다.

[2702] 단계 B: 황(1.2eq)을 THF(20㎖) 중의 화합물 53(1.0eq)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 30min 동안 교반하고, 이어서 $NaHCO_3$(1.0eq)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 50℃에서 밤새 교반하고, EtOAc로 희석시켰다. 유기상을 Na_2SO_4로 진공에서 건조시키고, 증발시켜 화합물 54를 수득하였다. 규모는 1.4g의 생성물의 이론적인 수율을 기초로 계산하였다.

[2703] 단계 C: 화합물 54(1.0eq) 및 80% H_2SO_4(10㎖)를 rt에서 18h 동안 교반하였다. 완결 후(LCMS에 의해서 모니터링), 반응 혼합물을 얼음에 붓고, 수성 암모니아(5㎖)를 첨가하였다. 형성된 침전물을 여과시키고, 물로 세척하고, 공기 건조시켰다. 규모는 0.5g의 생성물의 이론적인 수율을 기초로 계산하였다.

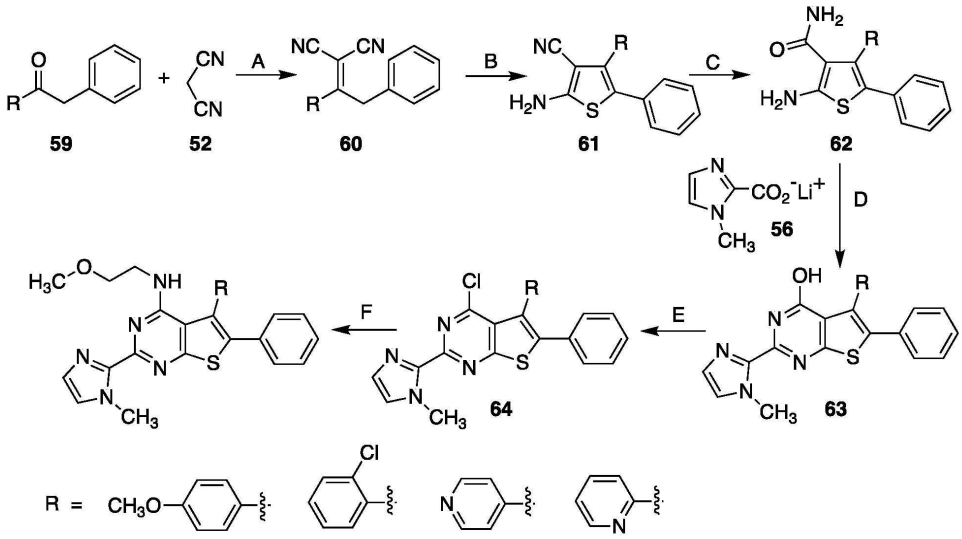
[2704] 단계 D: 리튬 1-메틸-*1H*-이미다졸-2-카복실레이트 56(1.3eq), 트라이에틸아민(1.4eq) 및 1-메틸-*1H*-이미다졸(2.5eq)을 CH_2Cl_2(15㎖)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, 메탄설폰일 클로라이드(1.2eq)를 적가하였다. 이어서, 생성된 현탁액을 30min 동안 교반하고, 화합물 55(1.0eq)을 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 DMSO에 용해시키고, 칼륨 *tert*-부톡사이드(2.0eq)를 첨가하였다. 생성된 현탁액을 밤새 80℃에서 교반하고, HOAc(5㎖)를 첨가하였다. 생성된 침전물을 여과시키고, 물로 세척하고, 건조시켜 57을 제공하였다. 규모는 300mg의 생성물의 이론적인 수율을 기초로 계산하였다.

[2705] 단계 E: 화합물 57(1.0eq.) 및 염화포스포릴(7㎖)을 90℃에서 18h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음에 붓고, EtOAC로 추출하였다. 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과시키고, 용매를 감압 하에서 제거하여 화합물 58을 제공하였다. 규모는 170mg의 생성물의 이론적인 수율을 기초로 계산하였다.

[2706] 단계 F: DMSO(3㎖) 중의 화합물 58(1.0eq)의 용액에, 적절한 아민(1.0eq) 및 DIPEA(1.3eq)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 60℃에서 교반하였다. 이어서, 반응 현탁액을 물에 붓고, EtOAC로 추출하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 HPLC로 정제시켜 목표 화합물을 수득하였다. 규모는 100mg의 최종 생성물의 이론적인 수율을 기

초로 계산하였다.

[2707] 반응식 14



[2708]

[2709] 단계 A: 헥사메틸다이실라잔(1.5eq)을 HOAc(7㎖)에 적가하였다. 생성된 혼합물을 HOAc(5㎖) 중의 말로노나이트릴 52(2.0eq) 및 화합물 59(1.0eq)의 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류시키면서 밤새 교반하고, 이어서, rt까지 냉각시키고, 톨루엔(30㎖) 및 물(20㎖)로 희석시켰다. 유기층을 분리시키고, 물(3*2㎖)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 화합물 60을 수득하였다. 규모는 2g의 생성물의 이론적인 수율을 기초로 계산하였다.

[2710] 단계 B: 황(1.2eq)을 THF(20㎖) 중의 화합물 60(1.0eq)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 30min 동안 교반하고, 이어서 $NaHCO_3$(1.0eq)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 50℃에서 밤새 교반하고, EtOAc로 희석시켰다. 유기상을 Na_2SO_4로 진공에서 건조시키고, 증발시켜 화합물 61을 수득하였다. 규모는 0.5g의 생성물의 이론적인 수율을 기초로 계산하였다.

[2711] R = 4-메톡시페닐인 경우 단계 C: 화합물 61(1.0eq) 및 폴리인산(10㎖)을 80℃에서 18h 동안 교반하였다. 반응의 완결 후(LCMS에 의해서 모니터링), 반응 혼합물을 얼음에 붓고, 수산화나트륨(5㎖)을 첨가하였다. 생성된 침전물을 여과시키고, 물로 세척하고, 건조시켰다. 수율은 61%였다. 규모는 0.5g의 생성물의 이론적인 수율을 기초로 계산하였다.

[2712] R = 2-클로로페닐인 경우 단계 C: 화합물 61(1.0eq) 및 80% H_2SO_4(10㎖)를 rt에서 18h 동안 교반하였다. 완결 후(LCMS에 의해서 모니터링), 반응 혼합물을 얼음에 붓고, 수성 암모니아(5㎖)를 첨가하였다. 형성된 침전물을 여과시키고, 물로 세척하고, 공기 건조시켰다. 규모는 0.5g의 생성물의 이론적인 수율을 기초로 계산하였다.

[2713] R = 4-피리딘일 또는 2-피리딘일인 경우 단계 C: 화합물 61(1.0eq) 및 80% H_2SO_4(10㎖)를 80℃에서 24h 동안 교반하였다. 반응의 완결 후(LCMS에 의해서 모니터링), 반응 혼합물을 얼음에 붓고, 암모니아(5㎖)을 첨가하였다. 생성된 침전물을 여과시키고, 물로 세척하고, 공기 건조시켰다. 수율은 72%였다. 규모는 0.5g의 생성물의 이론적인 수율을 기초로 계산하였다.

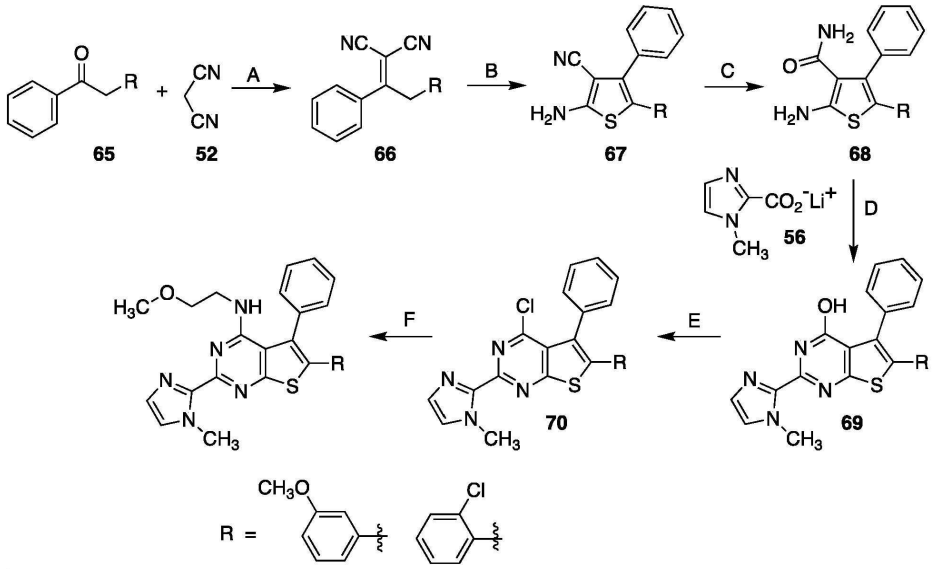
[2714] 단계 D: 리튬 1-메틸-*1H*-이미다졸-2-카복실레이트 56(1.3eq), 트라이에틸아민(1.4eq) 및 1-메틸-*1H*-이미다졸(2.5eq)을 CH_2Cl_2(15㎖)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, 메탄설폰일 클로라이드(1.2eq)를 적가하였다. 이어서, 생성된 현탁액을 30min 동안 교반하고, 화합물 62(1.0eq)를 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 DMSO에 용해시키고, 칼륨 *tert*-부톡사이드(2.0eq)를 첨가하였다. 생성된 현탁액을 밤새 80℃에서 교반하고, HOAc(5㎖)를 첨가하였다. 생성된 침전물을 여과시키고, 물로 세척하고, 건조시켜 63을 제공하였다. 규모는 300㎎의 생성물의 이론적인 수율을 기초로 계산하였다.

[2715] 단계 E: 화합물 63(1.0eq.) 및 염화포스포릴(7㎖)을 90℃에서 18h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음에 붓고, EtOAC로 추출하였다. 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과시키고, 용매를 감압 하에서 제거하여 화합물 64

를 제공하였다. 규모는 180mg의 생성물의 이론적인 수율을 기초로 계산하였다.

[2716] 단계 F: DMSO(3mℓ) 중의 화합물 64(1.0eq)의 용액에, 2-메톡시에탄아민(1.0eq) 및 DIPEA(1.3eq)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 60℃에서 교반하였다. 이어서, 반응 현탁액을 물에 붓고, EtOAC로 추출하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 HPLC로 정제시켜 목표 화합물을 수득하였다. 규모는 100mg의 최종 생성물의 이론적인 수율을 기초로 계산하였다.

[2717] 반응식 15



[2718]

[2719] 단계 A: 헥사메틸다이실라잔(1.5eq)을 HOAc(7mℓ)에 적가하였다. 생성된 혼합물을 HOAc(5mℓ) 중의 말로노나이트릴 52(2.0eq) 및 화합물 65(1.0eq)의 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류시키면서 밤새 교반하고, 이어서, rt까지 냉각시키고, 톨루엔(30mℓ) 및 물(20mℓ)로 희석시켰다. 유기층을 분리시키고, 물(3*2mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 화합물 66을 수득하였다. 규모는 2g의 생성물의 이론적인 수율을 기초로 계산하였다.

[2720] 단계 B: 황(1.2eq)을 THF(20mℓ) 중의 화합물 66(1.0eq)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 30min 동안 교반하고, 이어서 $NaHCO_3$(1.0eq)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 50℃에서 밤새 교반하고, EtOAc로 희석시켰다. 유기상을 Na_2SO_4로 진공에서 건조시키고, 증발시켜 화합물 67을 수득하였다. 규모는 1.5g의 생성물의 이론적인 수율을 기초로 계산하였다.

[2721] R = 3-메톡시페닐인 경우 단계 C: 화합물 67(1.0eq) 및 폴리인산(10mℓ)을 80℃에서 18h 동안 교반하였다. 반응의 완결 후(LCMS에 의해서 모니터링), 반응 혼합물을 얼음에 붓고, 수산화나트륨(5mℓ)을 첨가하였다. 생성된 침전물을 여과시키고, 물로 세척하고, 건조시켜 68을 제공하였다. 규모는 0.5g의 생성물의 이론적인 수율을 기초로 계산하였다.

[2722] R = 2-클로로페닐인 경우 단계 C: 화합물 67(1.0eq) 및 80% H_2SO_4(10mℓ)를 rt에서 18h 동안 교반하였다. 완결 후(LCMS에 의해서 모니터링), 반응 혼합물을 얼음에 붓고, 수성 암모니아(5mℓ)를 첨가하였다. 형성된 침전물을 여과시키고, 물로 세척하고, 공기 건조시켜 68을 제공하였다. 규모는 0.5g의 생성물의 이론적인 수율을 기초로 계산하였다.

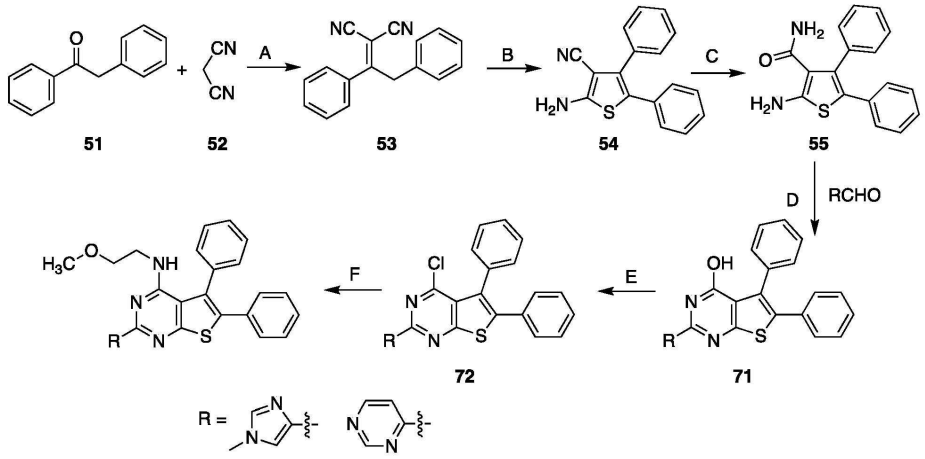
[2723] 단계 D: 리튬 1-메틸-*1H*-이미다졸-2-카복실레이트 56(1.3eq), 트라이에틸아민(1.4eq) 및 1-메틸-*1H*-이미다졸(2.5eq)을 CH_2Cl_2(15mℓ)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, 메탄설폰일 클로라이드(1.2eq)를 적가하였다. 이어서, 생성된 현탁액을 30min 동안 교반하고, 화합물 68(1.0eq)을 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 DMSO에 용해시키고, 칼륨 *tert*-부톡사이드(2.0eq)를 첨가하였다. 생성된 현탁액을 밤새 80℃에서 교반하고, HOAc(5mℓ)를 첨가하였다. 생성된 침전물을 여과시키고, 물로 세척하고, 건조시켜 69를 제공하였다. 규모는 300mg의 생성물의 이론적인 수율을 기초로 계산하였다.

[2724] 단계 E: 화합물 69(1.0eq.) 및 염화포스포릴(7mℓ)을 90℃에서 18h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음에

붓고, EtOAC로 추출하였다. 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과시키고, 용매를 감압 하에서 제거하여 화합물 70을 제공하였다. 규모는 170mg의 생성물의 이론적인 수율을 기초로 계산하였다.

[2725] 단계 F: DMSO(3mℓ) 중의 화합물 70(1.0eq)의 용액에, 2-메톡시에탄아민(1.0eq) 및 DIPEA(1.3eq)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 60℃에서 교반하였다. 이어서, 반응 현탁액을 물에 붓고, EtOAC로 추출하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 HPLC로 정제시켜 목표 화합물을 수득하였다. 규모는 100mg의 최종 생성물의 이론적인 수율을 기초로 계산하였다.

[2726] 반응식 16



[2727]

[2728] 단계 A: 헥사메틸다이실라잔(1.5eq)을 HOAc(7mℓ)에 적가하였다. 생성된 혼합물을 HOAc(5mℓ) 중의 말로노나이트릴 52(2.0eq) 및 화합물 51(1.0eq)의 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류시키면서 밤새 교반하고, 이어서, rt까지 냉각시키고, 톨루엔(30mℓ) 및 물(20mℓ)로 희석시켰다. 유기층을 분리시키고, 물(3*2mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 화합물 53을 수득하였다. 규모는 2g의 생성물의 이론적인 수율을 기초로 계산하였다.

[2729] 단계 B: 황(1.2eq)을 THF(20mℓ) 중의 화합물 53(1.0eq)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 30min 동안 교반하고, 이어서 $NaHCO_3$(1.0eq)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 50℃에서 밤새 교반하고, EtOAc로 희석시켰다. 유기상을 Na_2SO_4로 진공에서 건조시키고, 증발시켜 화합물 54를 수득하였다. 규모는 1.5g의 생성물의 이론적인 수율을 기초로 계산하였다.

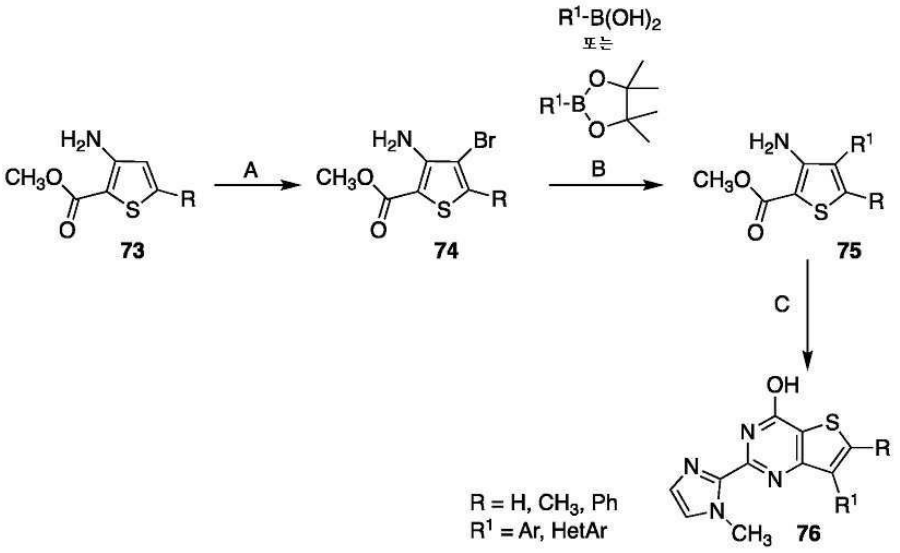
[2730] 단계 C: 화합물 54(1.0eq) 및 80% H_2SO_4(10mℓ)를 rt에서 18h 동안 교반하였다. 완결 후(LCMS에 의해서 모니터링), 반응 혼합물을 얼음에 붓고, 수성 암모니아(5mℓ)를 첨가하였다. 형성된 침전물을 여과시키고, 물로 세척하고, 공기 건조시켜 55를 제공하였다. 규모는 0.5g의 생성물의 이론적인 수율을 기초로 계산하였다.

[2731] 단계 D: DMF(5mℓ) 중의 화합물 55(1.0eq)의 용액에, 적절한 알데하이드(1.5eq)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90℃에서 밤새 교반하였다. 이어서, 혼합물을 물(5mℓ)로 희석시키고, 생성물을 CH_2Cl_2(3*2mℓ)로 추출시켰다. 유기상을 Na_2SO_4로 진공에서 건조시키고, 증발시켜 조 생성물을 수득하였다. 잔류물을 MeOH로부터 재결정화시켜 순수한 생성물 71(51% 수율)을 수득하였다. 규모는 300mg의 생성물의 이론적인 수율을 기초로 계산하였다.

[2732] 단계 E: 화합물 71(1.0eq.) 및 염화포스포릴(7mℓ)을 90℃에서 18h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음에 붓고, EtOAC로 추출하였다. 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과시키고, 용매를 감압 하에서 제거하여 화합물 72를 제공하였다. 규모는 160mg의 생성물의 이론적인 수율을 기초로 계산하였다.

[2733] 단계 F: DMSO(3mℓ) 중의 화합물 72(1.0eq)의 용액에, 2-메톡시에탄아민(1.0eq) 및 DIPEA(1.3eq)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 60℃에서 교반하였다. 이어서, 반응 현탁액을 물에 붓고, EtOAC로 추출하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 HPLC로 정제시켜 목표 화합물을 수득하였다. 규모는 100mg의 최종 생성물의 이론적인 수율을 기초로 계산하였다.

[2734] 반응식 17



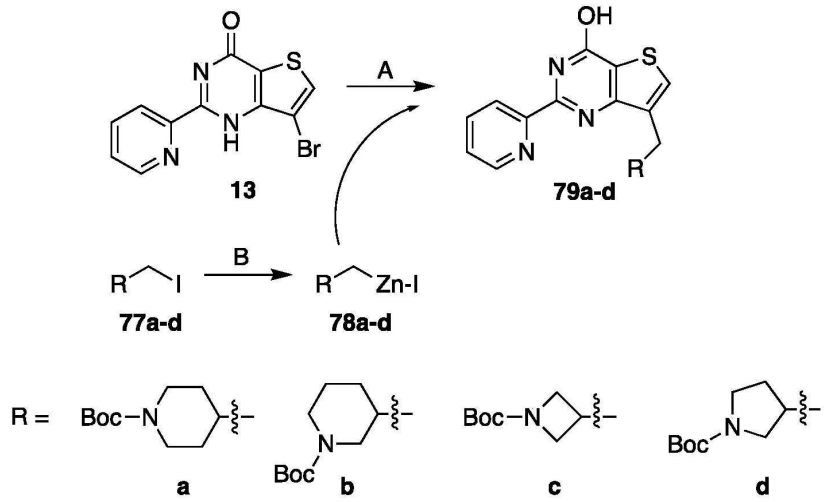
[2735]

[2736] 단계 A: HOAc(15.0㎖) 중의 화합물 **73**(1.0eq)의 용액에 Br_2(3.0eq)를 첨가하였다. 반응을 60℃까지 가열시키고, 대략 45분 동안 교반하였다. 과량의 Br_2를 과량의 $Na_2S_2O_3$로 중화시키고, 조 생성물을 (3*25㎖)의 DCM으로 추출시켰다. 합한 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜, 조 화합물 **74**를 밝은 황색 고체로서 수득하였다. 생성물을 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. 반응의 규모는 1g의 **74**의 이론적인 수율을 기초로 계산하였다.

[2737] 단계 B: 다이옥산(2㎖) 및 물(1㎖) 중의 화합물 **74**(1.0eq), 상응하는 붕산(1.1eq), $Pd(dppf)Cl_2*CH_2Cl_2$(0.02eq) 및 탄산칼륨(2.0eq)을 90℃에서 밤새 Ar 분위기 하에서 가열시켰다. 냉각시킨 후, 혼합물을 1:4 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 실리카겔 상의 플래시 크로마토그래피로 정제시켜 목표 화합물 **75**를 제공하였다. 반응의 규모는 0.5g의 **75**의 이론적인 수율을 기초로 계산하였다.

[2738] 단계 C: 무수 THF(2㎖) 중의 화합물 **75**(1.0eq), 1-메틸-2-사이아노이미다졸(1.1eq) 및 나트륨 *tert*-부톡사이드(2.0eq)를 12시간 동안 환류 하에서 가열시켰다. 냉각 후, 혼합물을 물(2㎖)에 부었다. 형성된 침전된 고체를 수집하고, HPLC로 정제시켜 목표 화합물 **76**을 제공하였다. 반응의 규모는 200㎎의 **76**의 이론적인 수율을 기초로 계산하였다.

[2739] 반응식 18

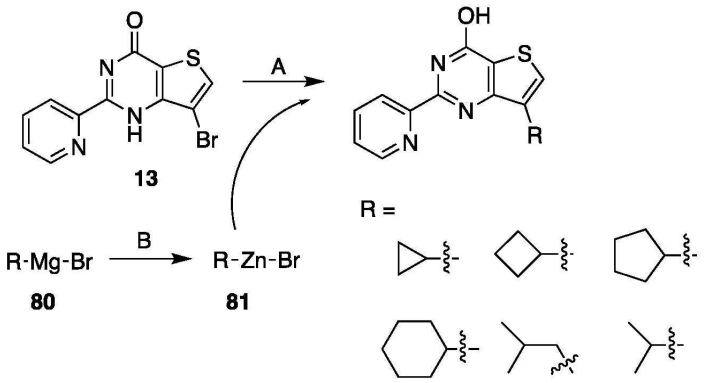


[2740]

[2741] **단계 A - 단계 B:** 500㎖의 플라스크에 **13**(1g, 3.25㎜ol, 1eq.), [1,1'비스(다이페닐포스피노)-페로센]다이클로로

팔라듐(II)-다이클로로메탄 복합체(0.132g, 0.16mmol, 0.05eq.), 아이오딘화제1구리(0.061g, 0.32mmol, 0.1eq.) 및 THF(50㎖)를 충전시켰다. 생성된 혼합물을 진공/질소 퍼지로 번갈아 탈기시켰다. 이어서, 여과된 유기-아연 시약 **78**(9.75mmol, 아이오다이드 **77**로부터 문헌[*J. Org. Chem. 2004, 69, 5120-5123*]에 기재된 바와 같이 제조됨)을 첨가하였다. 혼합물을 한번 더 탈기시키고, 이어서 환류 하에서 24h 동안 가열시켰다. 이어서 반응 혼합물을 20℃까지 냉각시키고, MTBE(메틸 tert-부틸 에터, 130㎖) 및 1N 염화암모늄(130㎖)으로 처리하였다. 혼합물을 20 내지 30℃에서 30min 동안 교반하고, 이어서 여과시켰다. 하부 수성층을 배출시키고, 남아있는 유기층을 포화 수성 NH_4Cl(50㎖)로 처리하고, 30min 동안 교반하였다. 정치 후, 하부 수성층을 제거하고, 유기층을 수집하였다. 이어서 생성된 유기 용액을 작은 SiO_2 패드로 여과시켰다. SiO_2 패드를 MTBE(25㎖)로 세척하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 HPLC로 정제시켜 생성물 **79**를 제공하였다.

[2742] 반응식 19



[2743]

[2744] 500㎖의 플라스크에 **13**(1g, 3.25mmol, 1eq.), [1,1'비스(다이페닐포스피노)-페로센]다이클로로팔라듐(II)-다이클로로메탄 복합체(0.132g, 0.16mmol, 0.05eq.), 아이오딘화제1구리(0.061g, 0.32mmol, 0.1eq.) 및 THF(50㎖)를 충전시켰다. 생성된 혼합물을 진공/질소 퍼지로 번갈아 탈기시켰다. 이어서, 여과된 유기-아연 시약 **81**(9.75mmol, 80으로부터 문헌[*J. Org. Chem. 2004, 69, 5120-5123*]에 기재된 바와 같이 제조됨)을 첨가하였다. 혼합물을 한번 더 탈기시키고, 이어서 환류 하에서 24h 동안 가열시켰다. 이어서 반응 혼합물을 20℃까지 냉각시키고, MTBE(메틸 tert-부틸 에터, 130㎖) 및 1N 염화암모늄(130㎖)으로 처리하였다. 혼합물을 20 내지 30℃에서 30min 동안 교반하고, 이어서 여과시켰다. 하부 수성층을 배출시키고, 남아있는 유기층을 포화 수성 NH_4Cl(50㎖)로 처리하고, 30min 동안 교반하였다. 정치 후, 하부 수성층을 제거하고, 유기층을 수집하였다. 이어서 생성된 유기 용액을 작은 SiO_2 패드로 여과시켰다. SiO_2 패드를 MTBE(25㎖)로 세척하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 HPLC로 정제시켜 목표 화합물을 제공하였다.

[2745] **정제 및 분석 절차:**

[2746] DAD 및 질량-검출기가 장치된 HPLC(H_2O-MeOH; Agilent 1260 Infinity 시스템. SunFire C18 Prep Guard 카트리지, 100Å, 10㎛, 19㎜×10㎜가 구비된 Waters Sunfire C18 OBD Prep Column, 100Å, 5㎛, 19㎜×100㎜)을 사용하여 정제를 수행하였다. 물질을 0.7㎖의 DMSO 중에 용해시켰다. 유량: 30㎖/min. 수득된 분획의 순도를 분석용 LCMS를 통해서 확인하였다. 용액 형태의 크로마토그래피 직후에 수득된 바와 같은 각각의 분획에 대해서 스펙트럼을 기록하였다. 80℃까지의 가열 후 용매를 N_2 유동 하에서 증발시켰다. 크로마토그래피 후 LCMS 분석에 기초하여 분획을 합쳤다. 고체 분획을 0.5㎖ MeOH에 용해시키고, 사전 칭량된 표시된 바이알로 옮겼다. 수득된 용액을 80℃까지 가열시킨 후 N_2 유동 하에서 다시 증발시켰다. 건조 후, 생성물을 LCMS 및 ^{1}H NMR에 의해서 마지막으로 특징규명하였다.

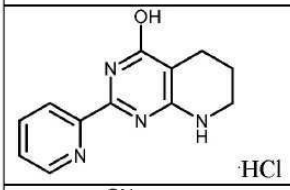
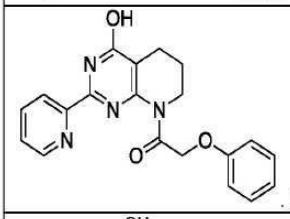
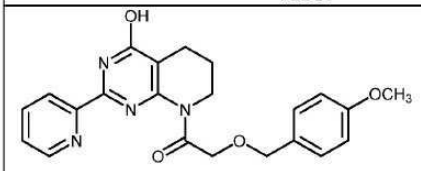
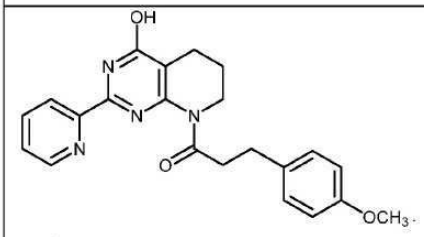
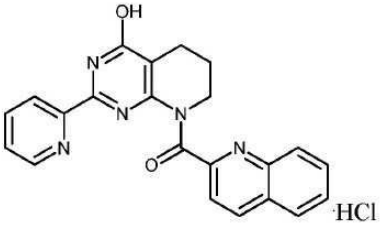
[2747] **NMR 장비 사양:** Bruker AVANCE DRX 500, Varian UNITYplus 400.

[2748] **LC/MS 장비 사양:** DADWELSD 및 Agilent LCWMSD VL(G1956A), SL(G1956B) 질량 분석계가 구비된 Agilent 1100 Series LC/MSD 시스템. DADWELSD 및 Agilent LCWMSD SL(G6130A), SL(G6140A) 질량 분석계가 구비된 Agilent 1200 Series LC/MSD 시스템. 양/음 모드의 스위칭을 사용하여 모든 LC/MS 데이터를 획득하였다. **칼럼** Zorbax SB-C18 1.8㎛ 4.6x15㎜ 신속 분해능(Rapid Resolution) 카트리지(PN 821975-932) **이동상** A - 아세토나이트릴, 0.1% 폼산, B - 물(0.1% 폼산) **유량** 3㎖/min **구배** 0min - 100% B, 0.01min - 100% B, 1.5min - 0% B, 1.8min

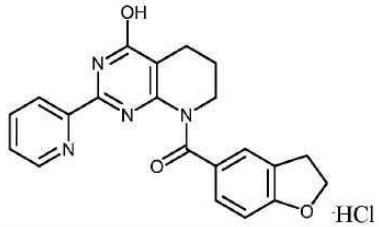
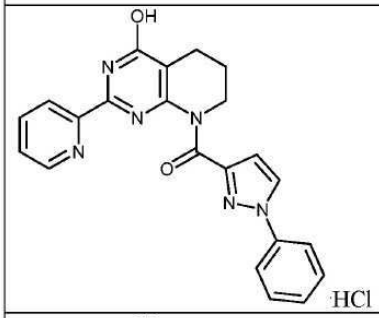
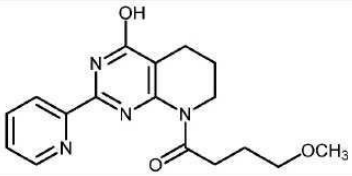
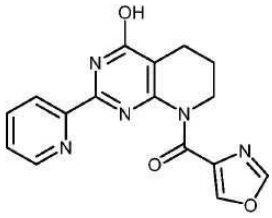
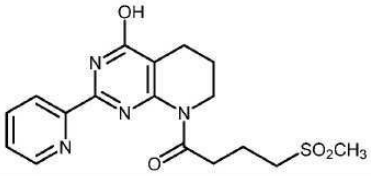
- 0% B, 1.81min - 100% B. **주입 부피** 1㎕. **이온화 모드** 대기압 화학적 이온화(atmospheric pressure chemical ionization: APCI). **스캔 범위** m/z 80 내지 1000.

표 3

질량 스펙트럼 데이터

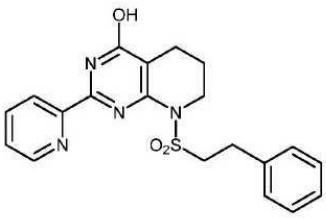
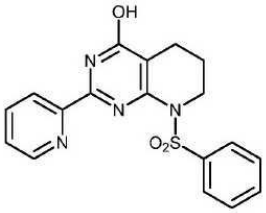
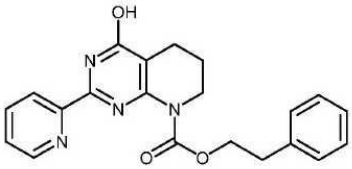
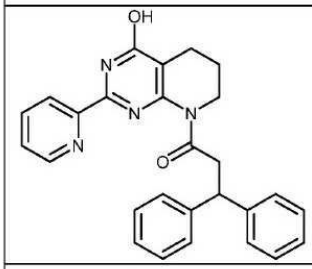
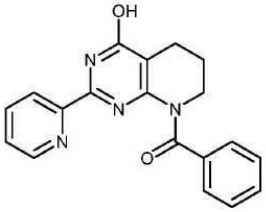
화합물	MW	M+H (계산치)	M+H (실측치)
	265	229.1	229.2
	399	363.1	363.0
	406	407.2	407.2
	427	391.2	391.2
	420	384.2	384.0

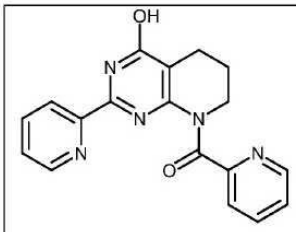
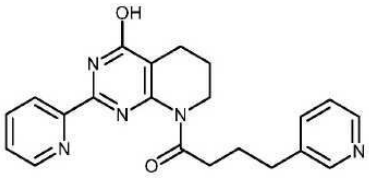
[2749]

	411	375.2	375.1
	435	399.2	399.2
	328	329.2	329.2
	323	324.1	324.2
	376	377.1	377.2

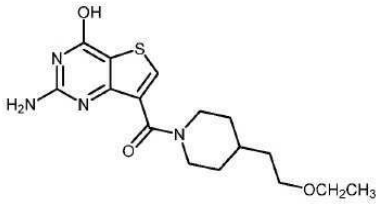
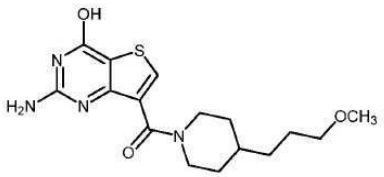
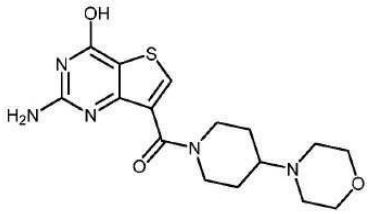
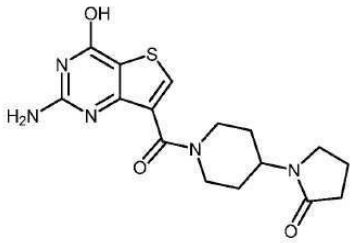
[2750]

[2751]

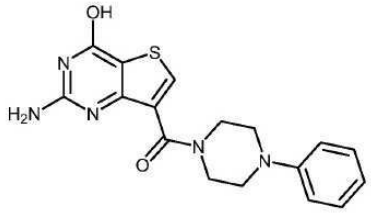
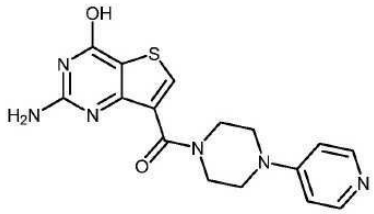
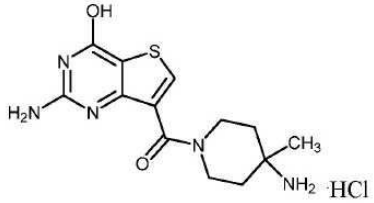
	396	397.1	397.2
	368	369.1	369.2
	376	377.2	377.2
	437	437.2	437.1
	332	333.1	333.2

	333	334.1	334.0
	375	376.2	376.2
	246	245.9	246.0
	292	293.1	293.0
	322	323.1	323.0

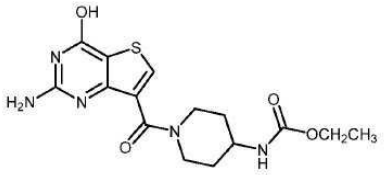
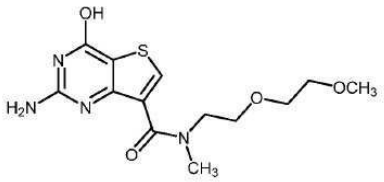
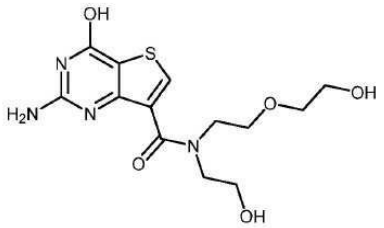
[2752]

	350	351.1	351.0
	350	351.2	351.2
	363	364.1	364.2
	361	362.1	362.2

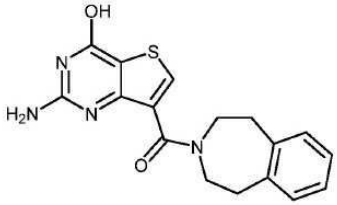
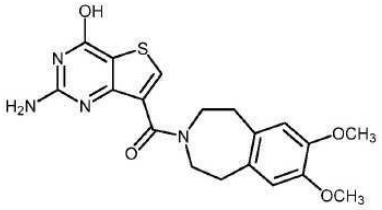
[2753]

	355	356.1	356.1
	356	357.1	357
	308	309.1	309.0
	344	308.1	308.2

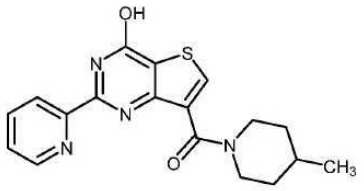
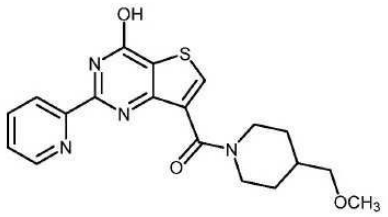
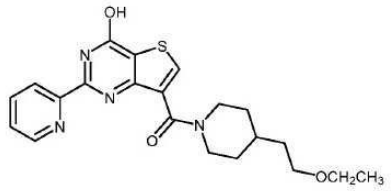
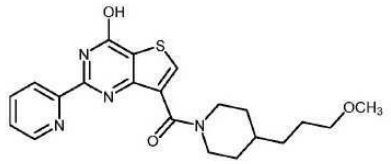
[2754]

	365	366.1	366.0
	326	327.1	327.0
	342	343.1	343.2
	329	330.1	330.2

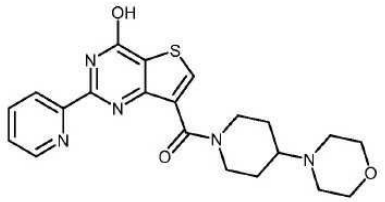
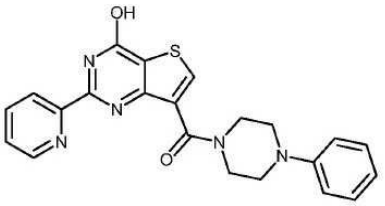
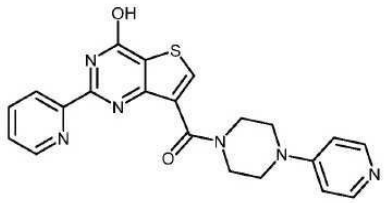
[2755]

	315	316.1	316.0
	340	341.1	341.2
	400	401.1	401.0
	308	307.9	308.0

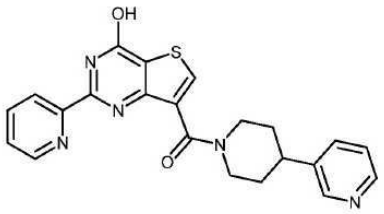
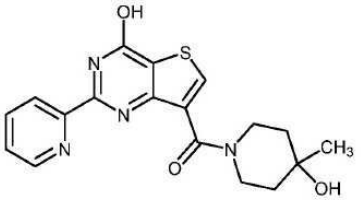
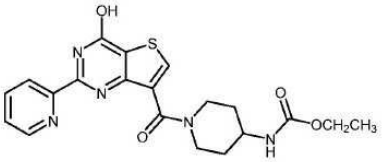
[2756]

	354	355.1	355.2
	384	385.1	385.0
	413	413.2	413.2
	413	413.2	413.2

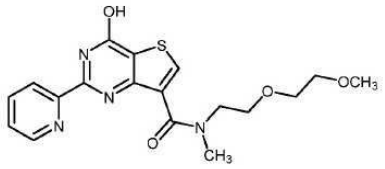
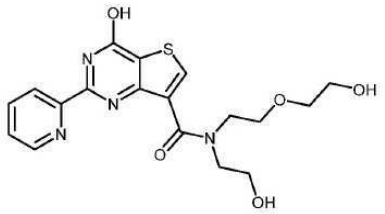
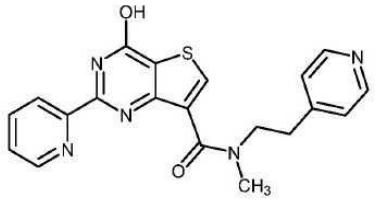
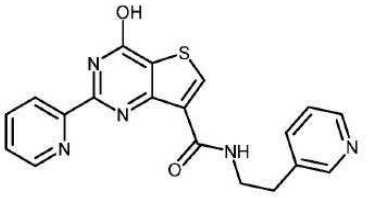
[2757]

	426	426.2	426.0
	423	424.2	424.2
	417	418.1	418.2
	418	419.1	419.0

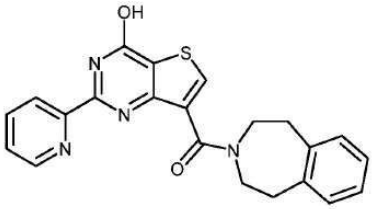
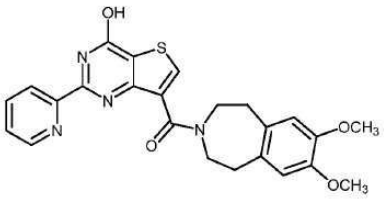
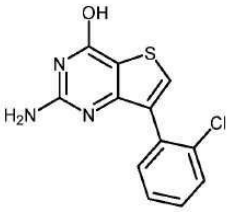
[2758]

	417	418.1	418.2
	370	371.1	371.0
HCl	442	370.1	370.2
	427	428.1	428.0

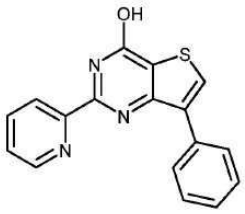
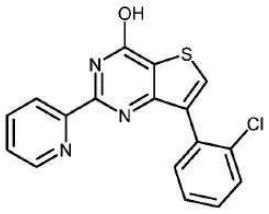
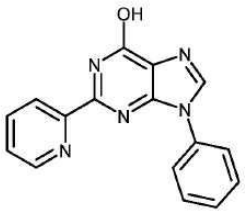
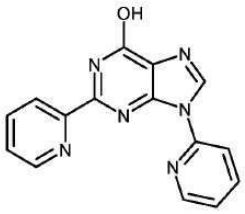
[2759]

	388	389.1	389.2
	404	405.1	405.0
	391	392.1	392.2
	377	378.1	378.2

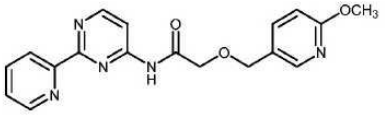
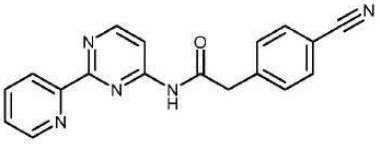
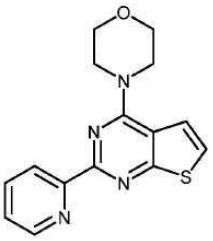
[2760]

	402	403.1	403.0
	463	463.2	463.2
	243	244.3	244.0
	278	278.0	278.0

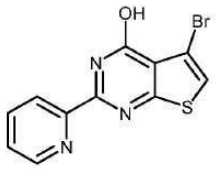
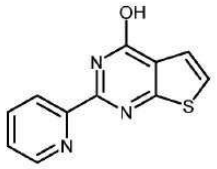
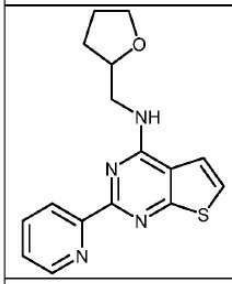
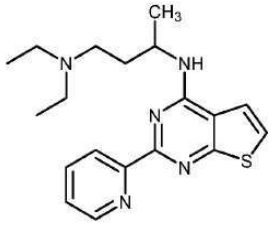
[2761]

	305	306.1	306.0
	340	340.0	339.9
	289	290.1	290.2
	290	291.1	291.0

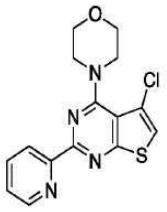
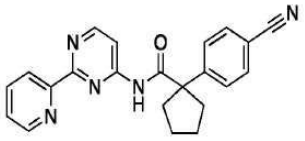
[2762]

	351	352.1	352.2
	315	316.1	316.0
	377	377.0	377.0
	298	299.1	299.1

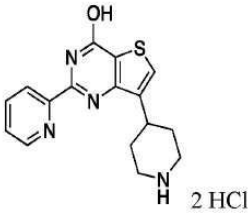
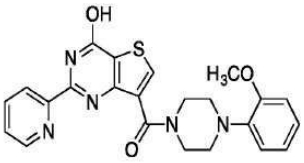
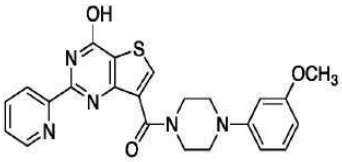
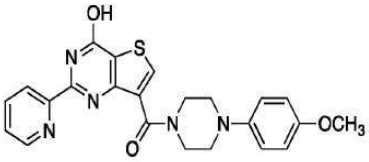
[2763]

	308	307.9	308.0
	229	230.0	230.0
	312	313.1	313.0
	356	356.2	356.2

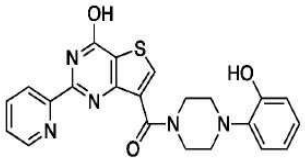
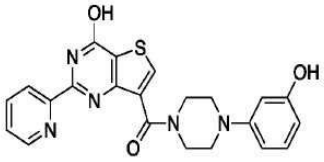
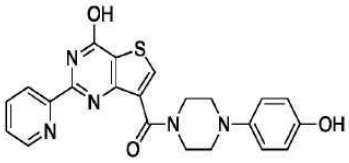
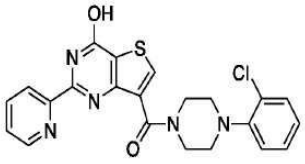
[2764]

	333	333.1	333.0
	259	260.0	260.2
	314	315.1	315.1
	369	370.2	370.2

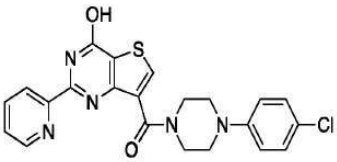
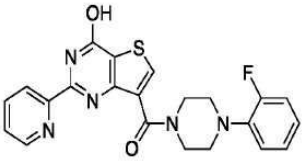
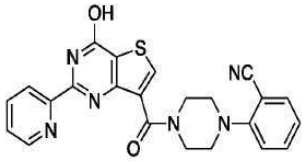
[2765]

	385	313.1	313.2
	448	448.2	448.0
	448	448.2	448.2
	448	448.2	448.2

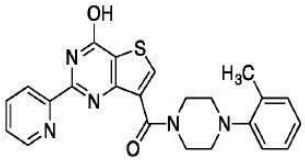
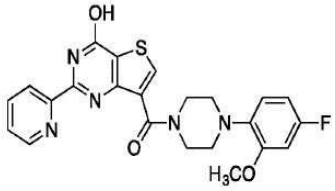
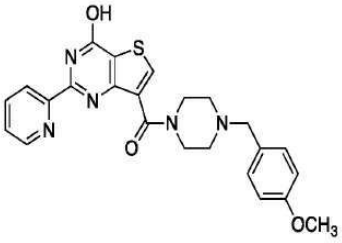
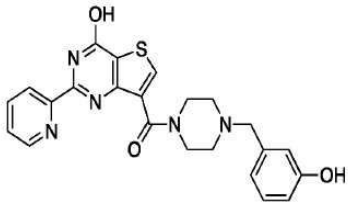
[2766]

	433	434.1	434.0
	433	434.1	434.0
	433	434.1	434.0
	452	452.1	452.0

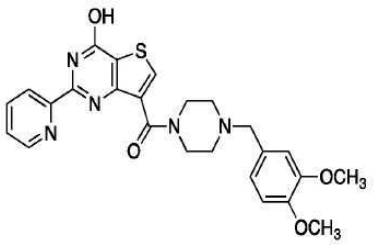
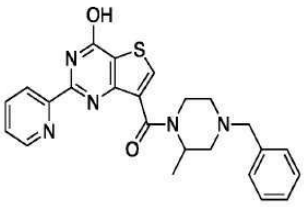
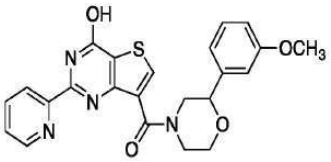
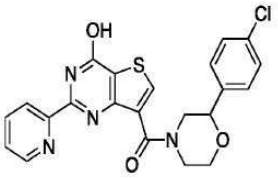
[2767]

	452	452.1	452.1
	452	452.1	452.0
	435	436.1	436.0
	442	443.1	443.0

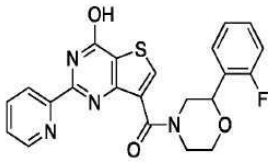
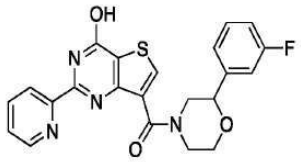
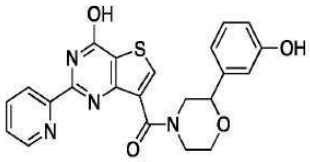
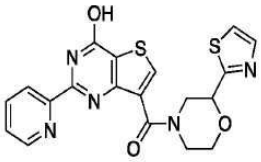
[2768]

	432	432.2	432.2
	466	466.1	466.0
	462	462.2	462.2
	448	448.2	448.2

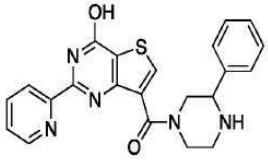
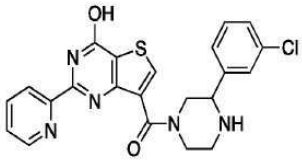
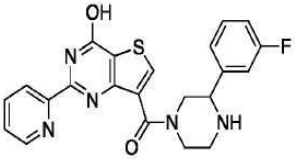
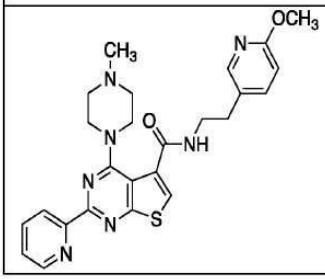
[2769]

	492	492.2	492.2
	446	446.2	446.2
	448	449.1	449.0
	453	453.1	453.0

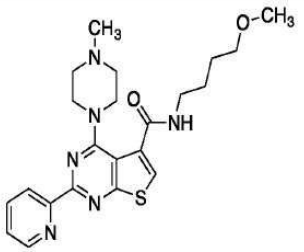
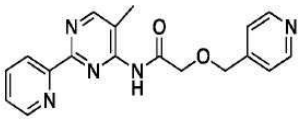
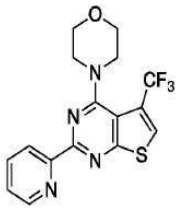
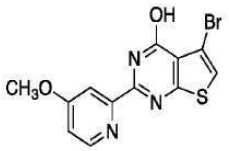
[2770]

	436	437.1	437.0
	436	437.1	437.0
	434	435.1	435.0
	425	426.1	426.0

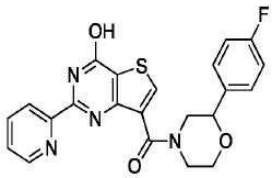
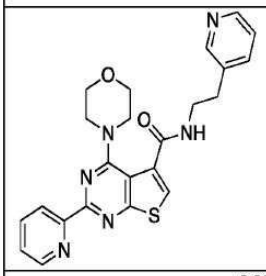
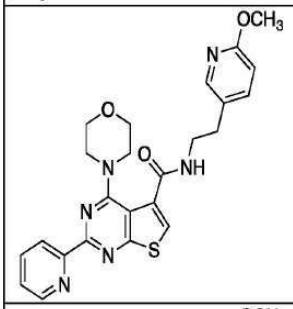
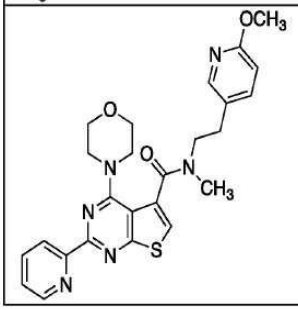
[2771]

	417	418.1	418.2
	452	452.1	452.0
	435	436.1	436.0
	490	490.2	490.2

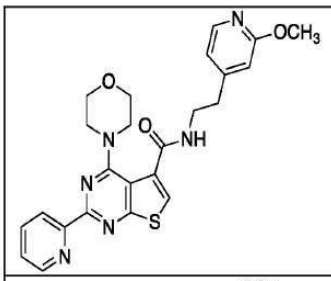
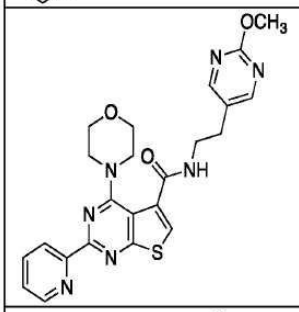
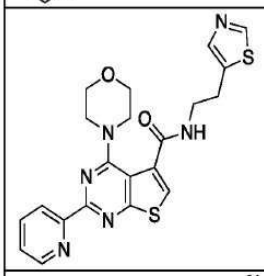
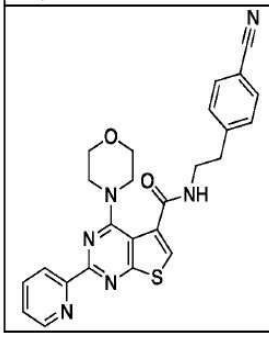
[2772]

	441	441.2	441.2
	335	336.2	336.2
	366	367.1	367.0
	338	338.0	338.0

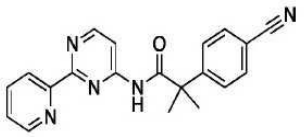
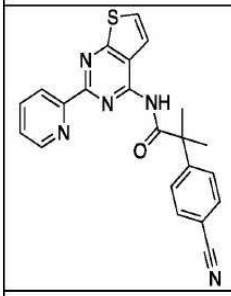
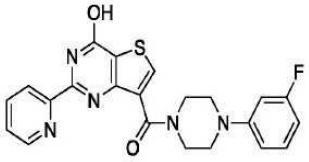
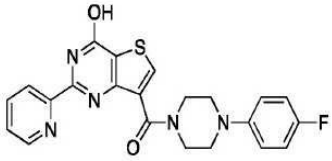
[2773]

	436	437.1	437.2
	447	447.2	447.1
	477	477.2	477.1
	491	491.2	491.1

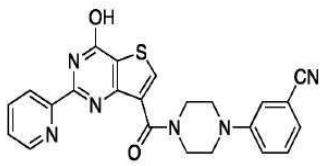
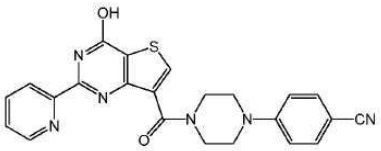
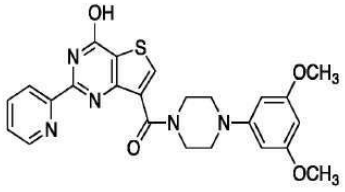
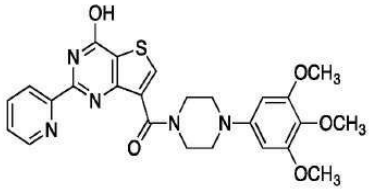
[2774]

	477	477.2	477.1
	478	478.2	478.0
	453	453.1	453.1
	471	471.2	471.1

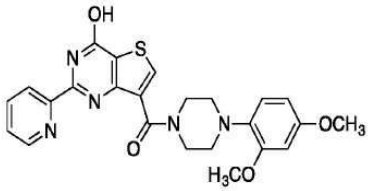
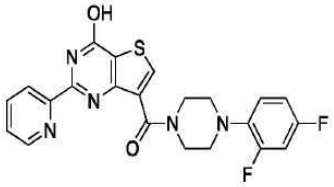
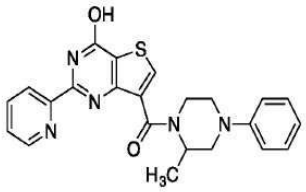
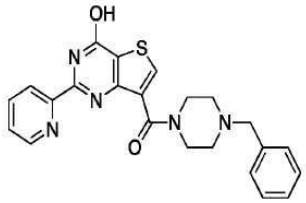
[2775]

	343	344.2	344.3
	399	400.1	400.2
	435	436.1	436.0
	435	436.1	436.0

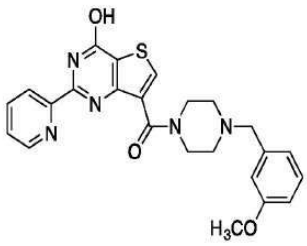
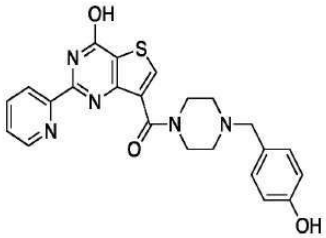
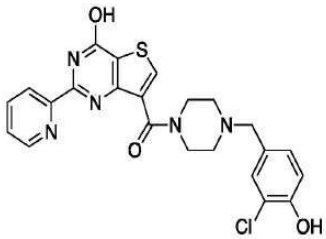
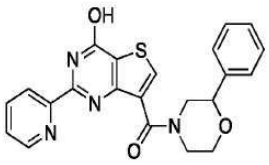
[2776]

	442	443.1	443.1
	442	443.1	443.1
	478	478.2	478.0
	508	508.2	508.2

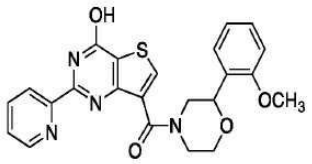
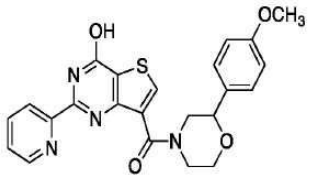
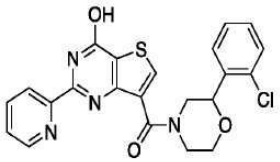
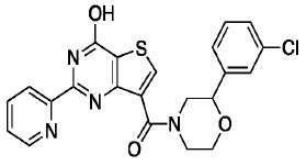
[2777]

	478	478.2	478.2
	453	454.1	454.2
	432	432.2	432.2
	432	432.2	432.2

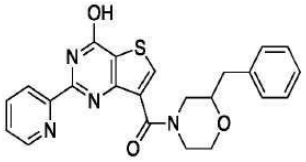
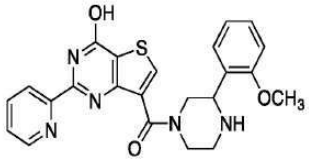
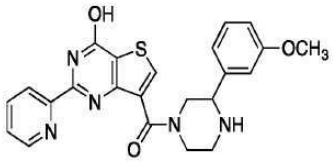
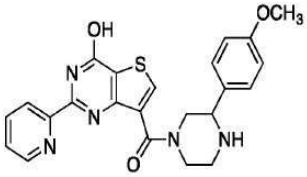
[2778]

	462	462.2	462.2
	448	448.2	448.0
	482	482.1	482.1
	418	419.1	419.0

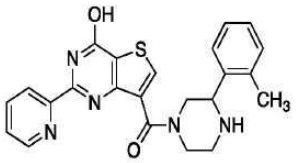
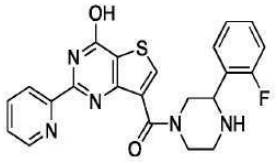
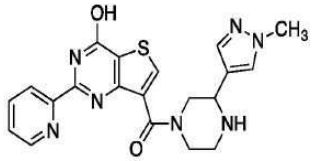
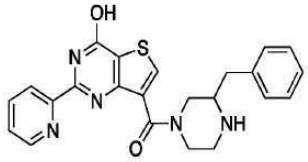
[2779]

	448	449.1	449.2
	448	449.1	449.1
	453	453.1	453.2
	453	453.1	453.2

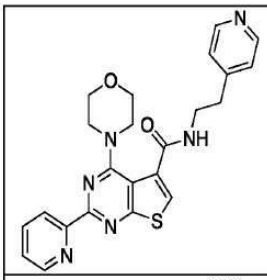
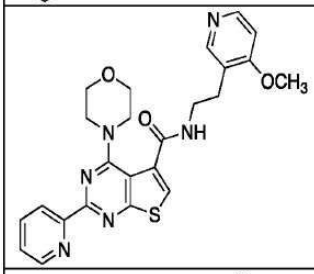
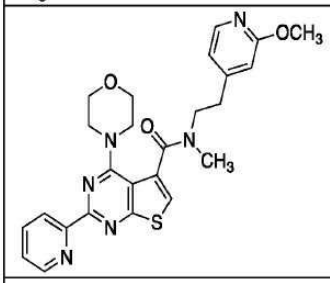
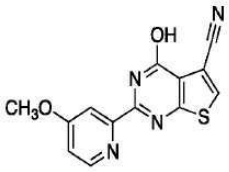
[2780]

	432	433.1	433.2
	448	448.2	448.0
	448	448.2	448.0
	448	448.2	448.0

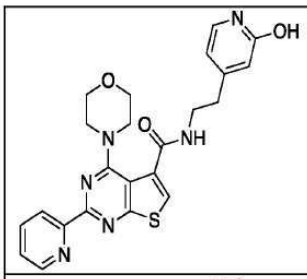
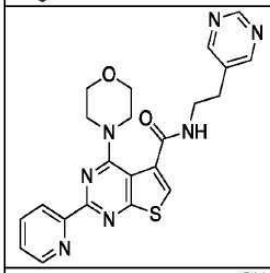
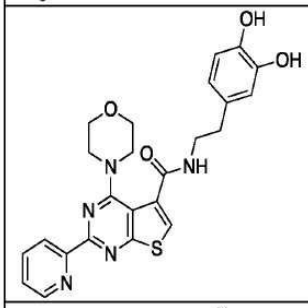
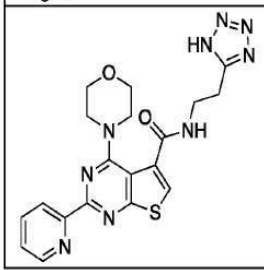
[2781]

	432	432.1	432.1
	435	436.1	436.0
	421	422.1	422.1
	432	432.2	432.1

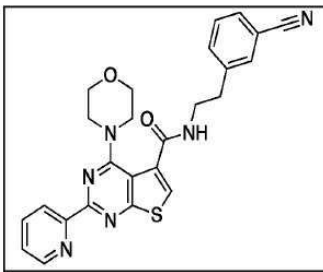
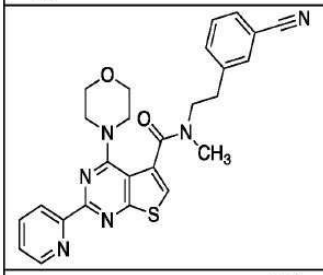
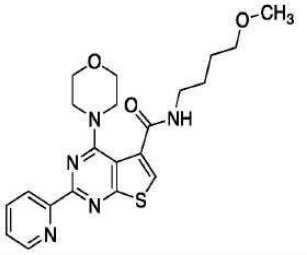
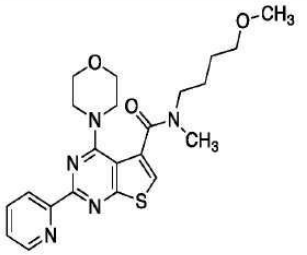
[2782]

	447	447.2	447.2
	477	477.2	477.2
	491	491.2	491.2
	284	285.0	285.0

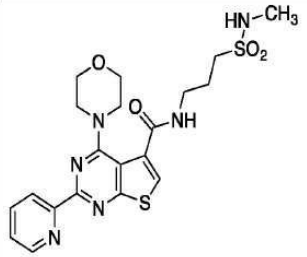
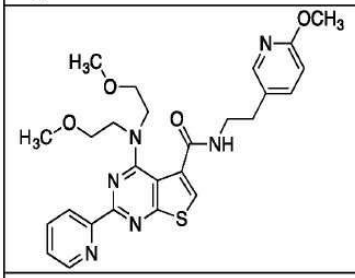
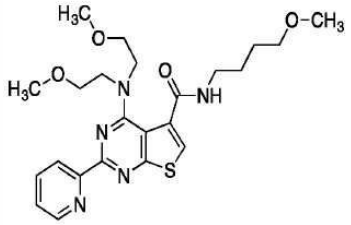
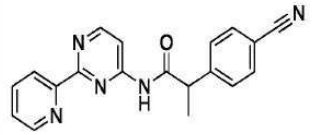
[2783]

	463	463.2	463.2
	448	448.2	448.2
	478	478.2	478.2
	437	438.1	438.2

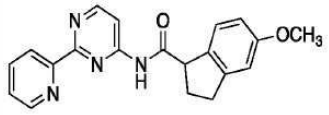
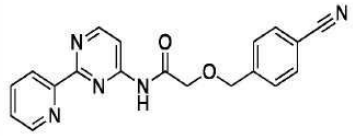
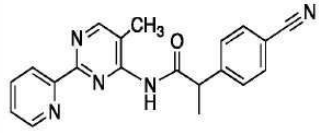
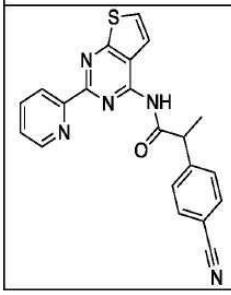
[2784]

	471	471.2	471.1
	485	485.2	485.2
	428	428.2	428.2
	442	442.2	442.2

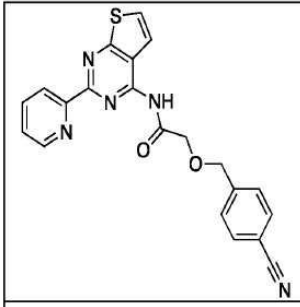
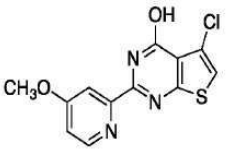
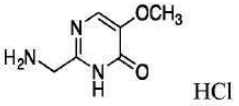
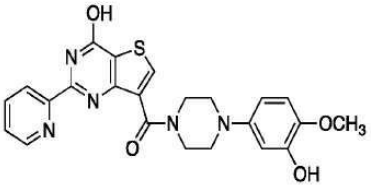
[2785]

	477	477.1	477.2
	523	523.2	523.2
	474	474.2	474.2
	329	330.1	330.1

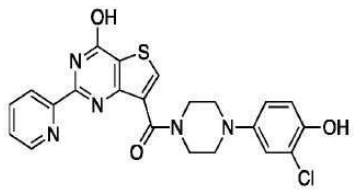
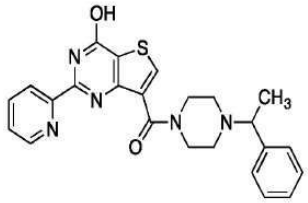
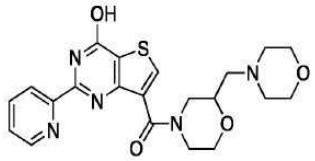
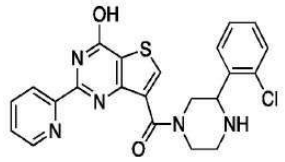
[2786]

	346	347.2	347.2
	345	346.1	346.2
	343	344.2	344.1
	385	386.1	386.0

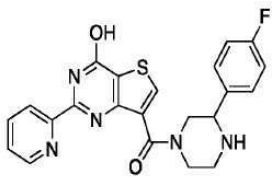
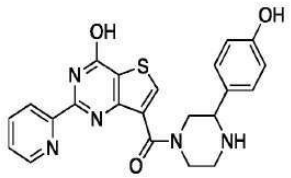
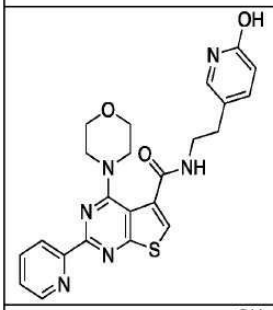
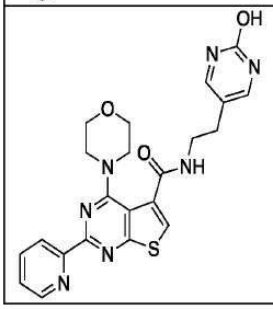
[2787]

	401	402.1	402.2
	294	294.0	294.0
	192	156.1	156.2
	464	464.1	464.0

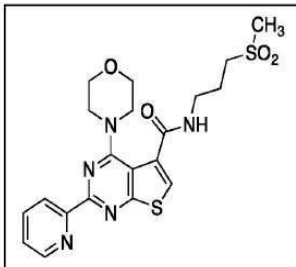
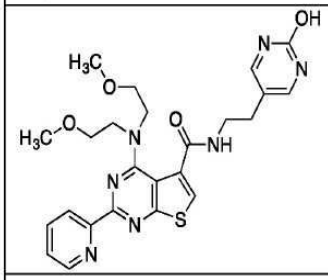
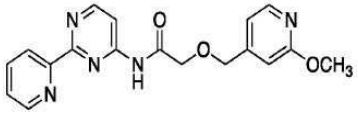
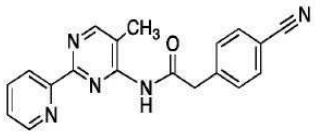
[2788]

	468	468.1	468.2
	446	446.2	446.2
	442	442.2	442.2
	452	452.1	452.2

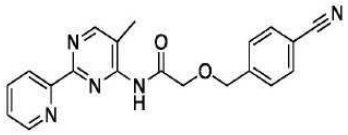
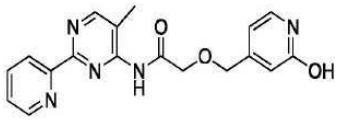
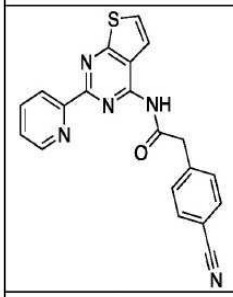
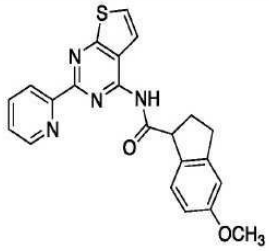
[2789]

	435	436.1	436.0
	433	434.1	434.0
	463	463.2	463.2
	464	464.2	464.2

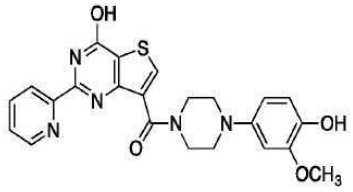
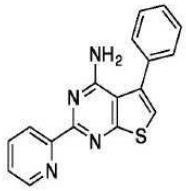
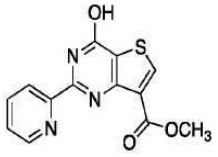
[2790]

	462	462.1	462.1
	510	510.2	510.2
	351	352.1	352.2
	329	330.1	330.0

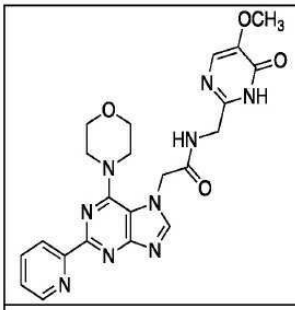
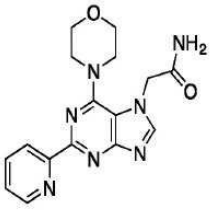
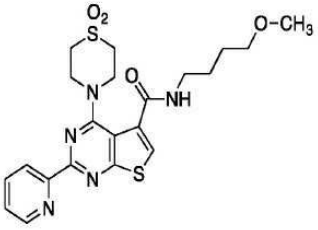
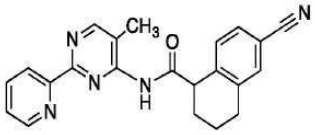
[2791]

	359	360.2	360.0
	351	352.1	352.2
	371	372.1	372.0
	402	403.1	403.0

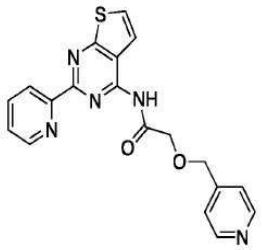
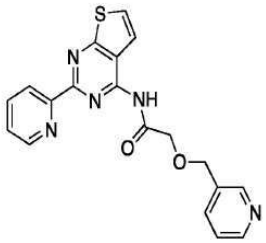
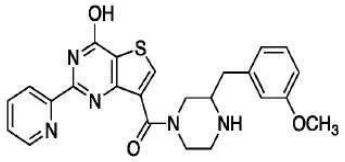
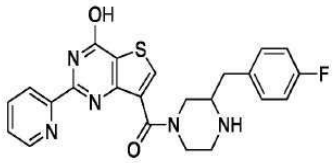
[2792]

	323	324.1	324.0
	464	464.1	464.2
	304	305.1	305.0
	287	288.0	288.0

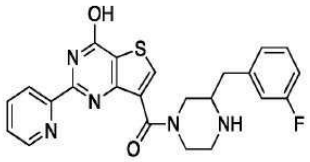
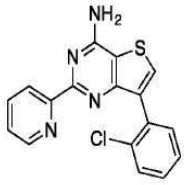
[2793]

	477	478.2	478.2
	339	340.1	340.2
	476	476.2	476.2
	369	370.2	370.2

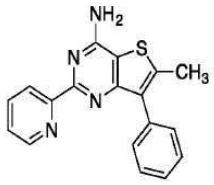
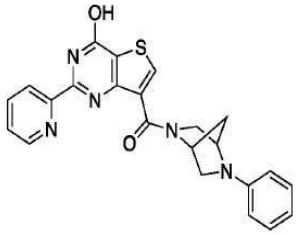
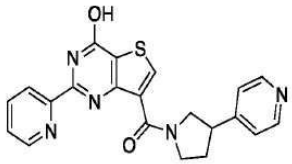
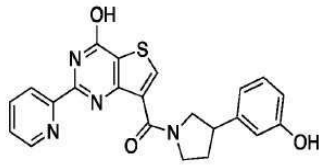
[2794]

	377	378.1	378.0
	377	378.1	378.0
	462	462.2	462.2
	450	450.2	450.0

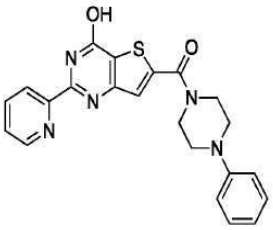
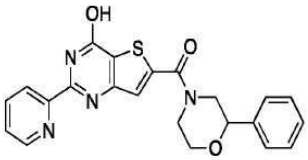
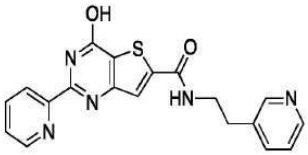
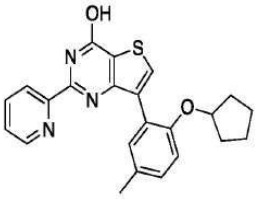
[2795]

	450	450.2	450.0
	228	229.1	229.0
	339	339.1	339.2
	242	243.1	243.0

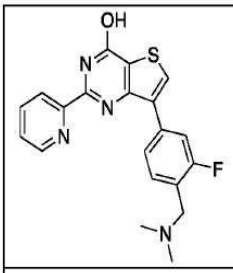
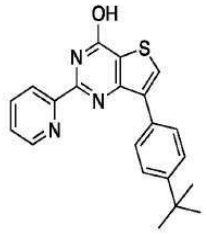
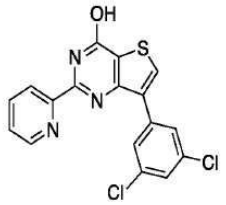
[2796]

	318	319.1	319.2
	429	430.1	430.2
	403	404.1	404.1
	418	419.1	419.0

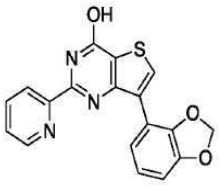
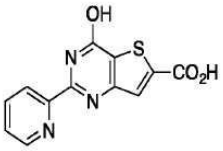
[2797]

	417	418.1	418.2
	418	419.1	419.0
	377	378.1	378.2
	403	404.2	404.0

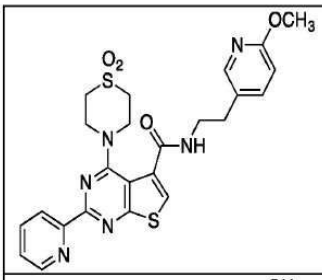
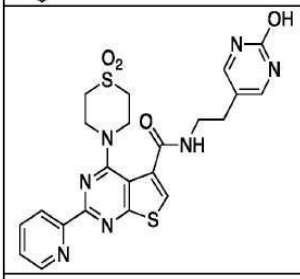
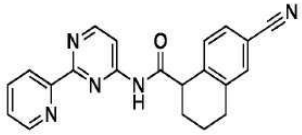
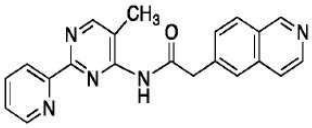
[2798]

	380	381.1	381.0
	367	368.1	368.1
	361	362.2	362.2
	374	374.0	374.0

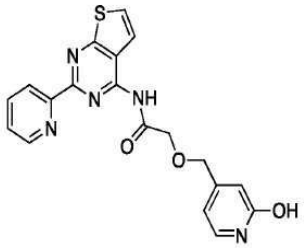
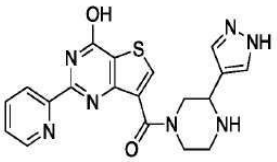
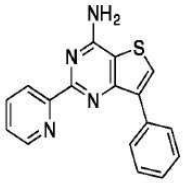
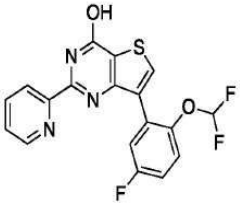
[2799]

	349	350.1	350.1
	273	274.0	274.0
	321	285.1	285.1
	335	299.1	299.1

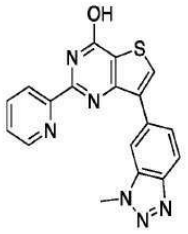
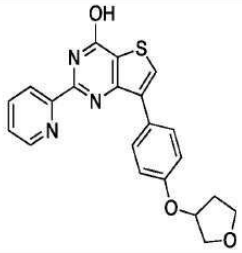
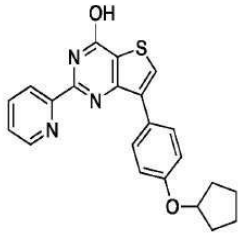
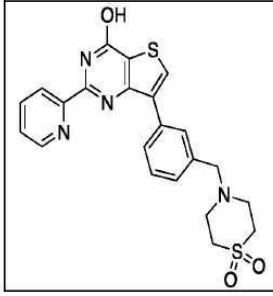
[2800]

	525	525.1	525.2
	512	512.1	512
	355	356.2	356.0
	355	356.1	356.3

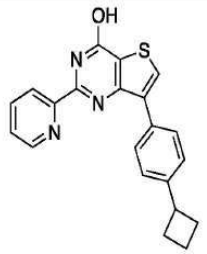
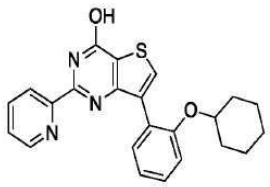
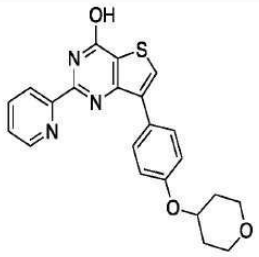
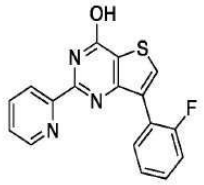
[2801]

	393	394.1	394.0
	407	408.1	408.0
	304	305.1	305.2
	389	390.1	390.0

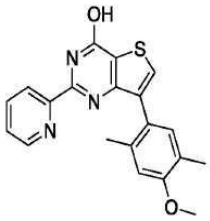
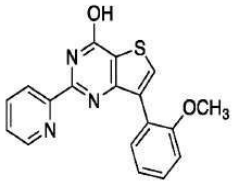
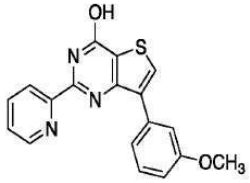
[2802]

	360	361.1	361.0
	391	392.1	392.2
	389	390.1	390.0
	453	453.1	453.0

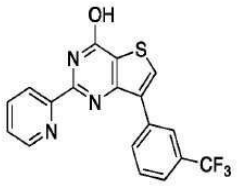
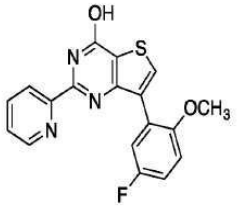
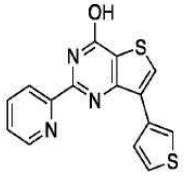
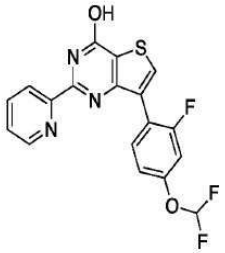
[2803]

	359	360.1	360.0
	403	404.2	404.2
	405	406.1	406.2
	323	324.1	324.1

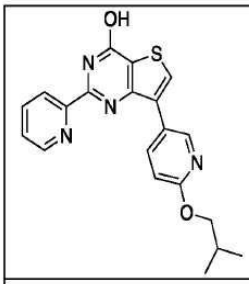
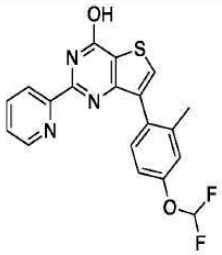
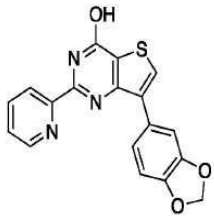
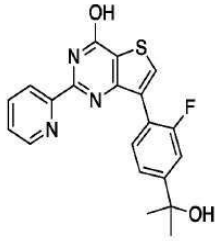
[2804]

	363	364.1	364.2
	335	336.1	336.0
	341	342.1	342.0
	335	336.1	336.2

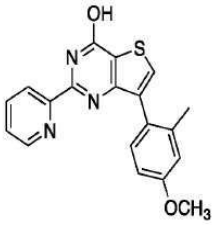
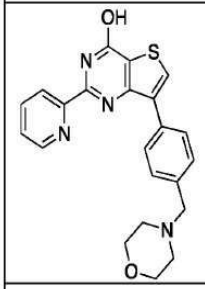
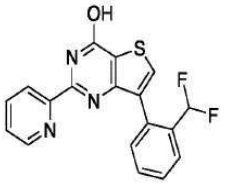
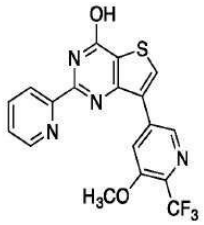
[2805]

	373	374.1	374.2
	353	354.1	354.0
	311	312.0	312.0
	389	390.1	390.2

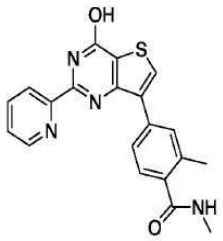
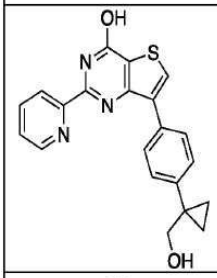
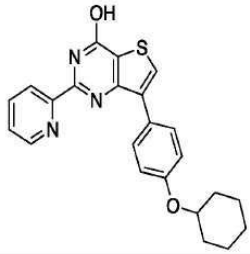
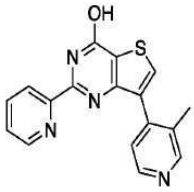
[2806]

	378	379.1	379.2
	385	386.1	386.2
	349	350.1	350.2
	381	382.1	382.0

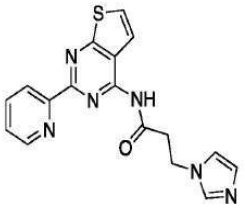
[2807]

	349	350.1	350.1
	404	405.2	405.2
	355	356.1	356.2
	404	405.1	405.0

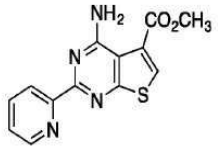
[2808]

	376	377.1	377.0
	375	376.1	376.0
	403	404.2	404.2
	320	321.1	321.1

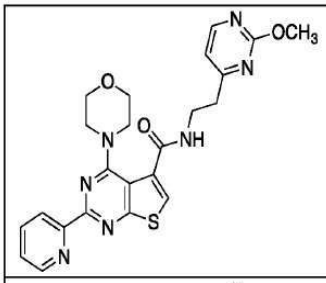
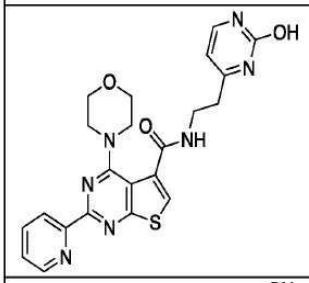
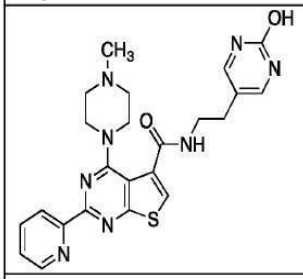
[2809]

	350	351.1	351.2
	352	[M-1] 351.1	[M-1] 351.0
	362	363.1	363.0
	307	307.0	307.0

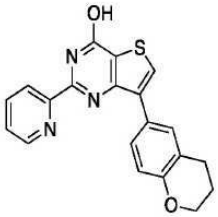
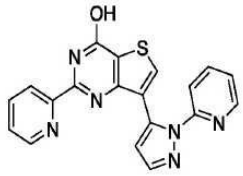
[2810]

	321	321.0	321.0
	307	307.0	307.0
	286	287.1	287.0
	468	307.1	307.0

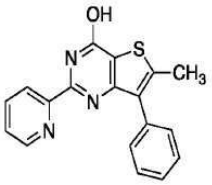
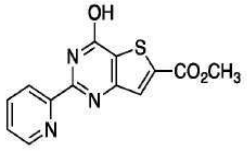
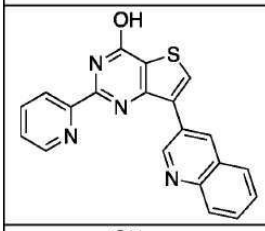
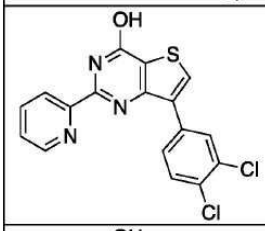
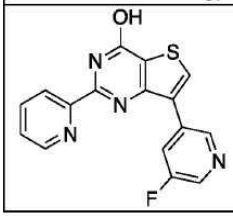
[2811]

	478	478.2	478.2
	464	464.1	464.2
	477	477.2	477.2
	341	342.1	342.2

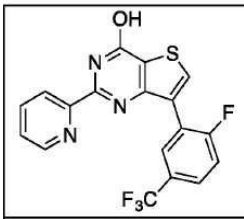
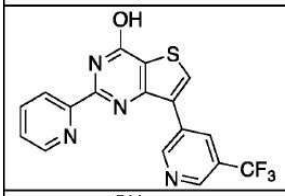
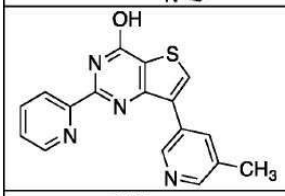
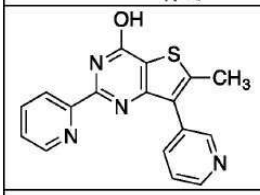
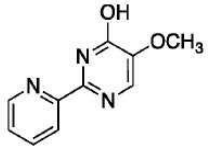
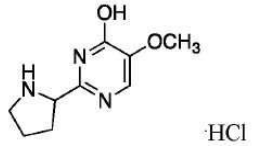
[2812]

	380	381.1	381.2
	361	362.1	362.2
	337	338.1	338.1
	372	373.1	373.0

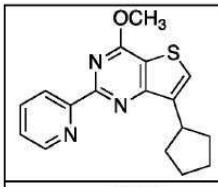
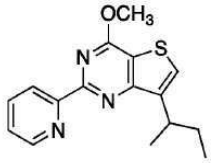
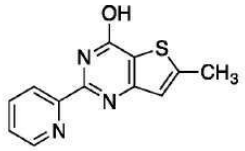
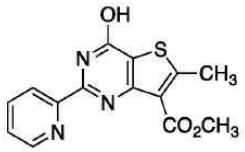
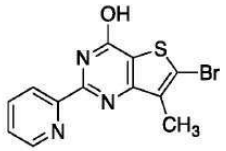
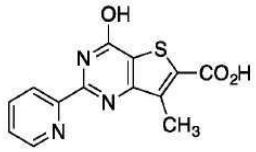
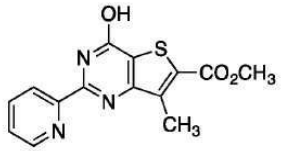
[2813]

	319	320.1	320.0
	287	288.0	288.1
	356	357.1	357.0
	374	374.0	374.0
	324	325.1	325.2

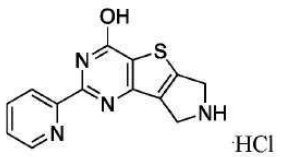
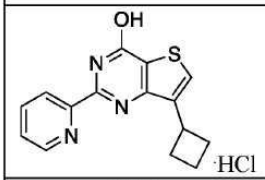
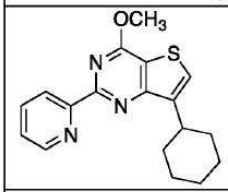
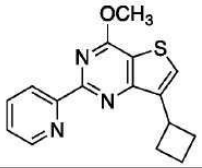
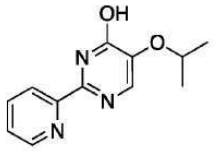
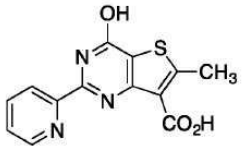
[2814]

	391	392.1	392.0
	374	375.1	375.2
	320	321.1	321.2
	320	321.1	321.0
	203	204.1	204.2
	232	196.1	196.2

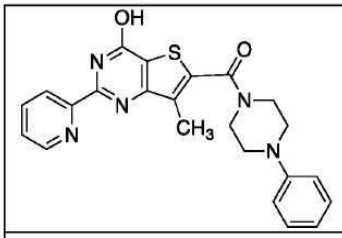
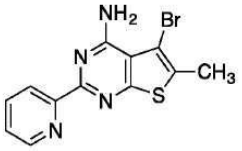
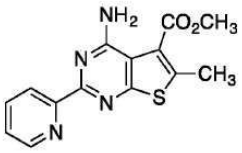
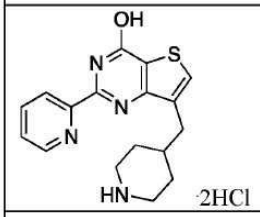
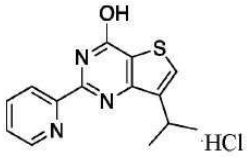
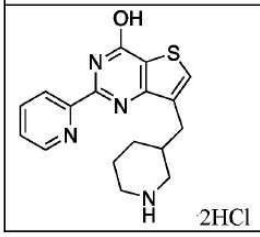
[2815]

	311	312.1	312.0
	299	300.1	300.0
	243	244.1	244.2
	301	302.1	302.0
	322	322.0	322.0
	287	288.0	288.0
	301	302.1	302.0

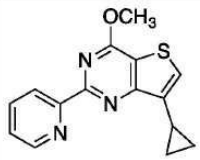
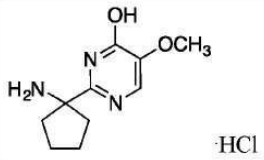
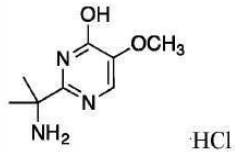
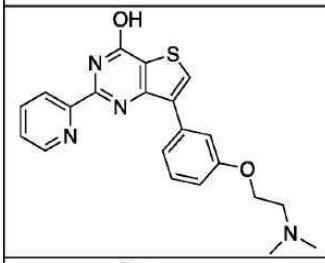
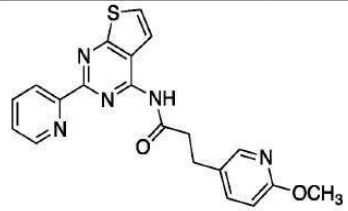
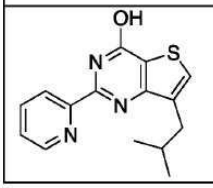
[2816]

	307	271.1	271.0
	320	284.1	284.1
	325	326.2	326.2
	297	298.1	298.0
	231	232.1	232.2
	287	288.0	288.0

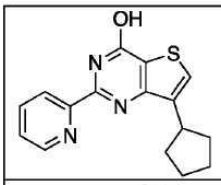
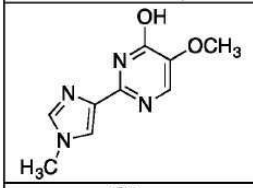
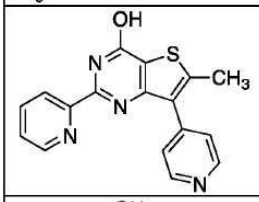
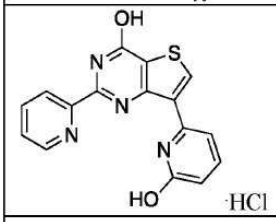
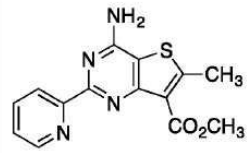
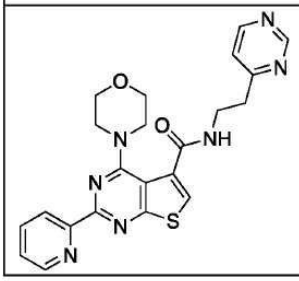
[2817]

	432	432.2	432.2
	321	322.2	322.0
	300	301.1	301.0
	399	327.1	327.0
	308	272.1	272.0
	399	327.1	327.0

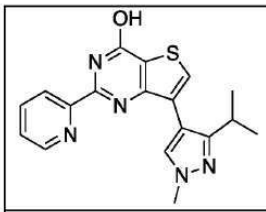
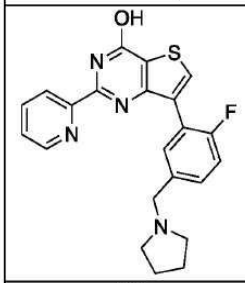
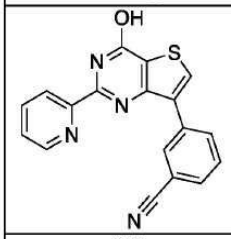
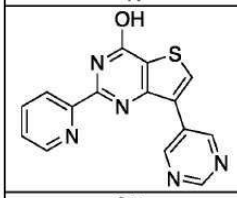
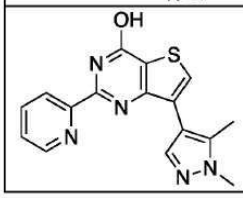
[2818]

	283	284.1	284.0
	246	210.1	210.2
	220	184.1	184.2
	392	393.2	393.0
	391	392.1	392.0
	285	286.1	286.0

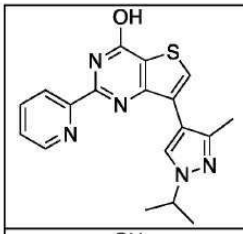
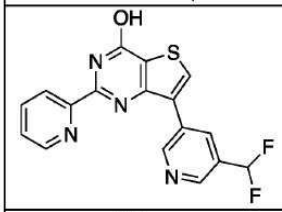
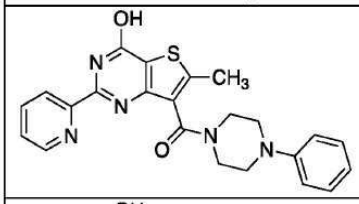
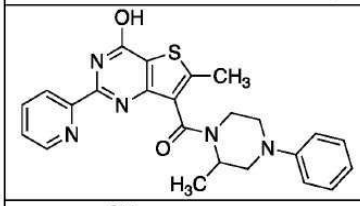
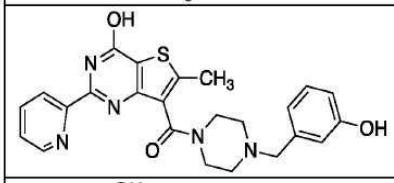
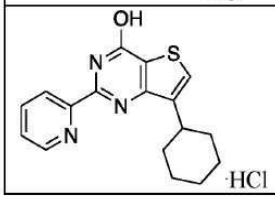
[2819]

	297	298.1	298.0
	206	207.1	207.0
	320	321.1	321.0
	322	323.1	323.1
	300	301.1	301.0
	448	448.2	448.0

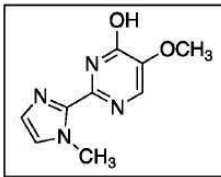
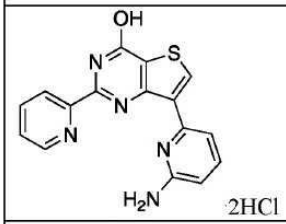
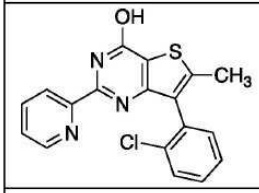
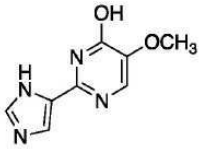
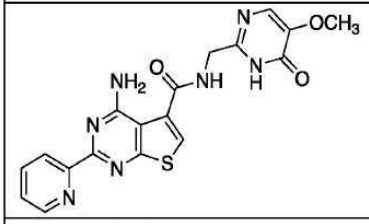
[2820]

	351	352.1	352.2
	406	407.2	407.2
	330	331.1	331.0
	307	308.1	308.0
	323	324.1	324.0

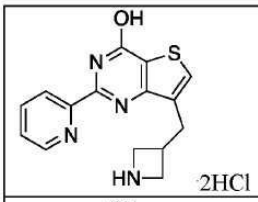
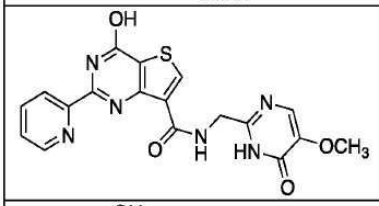
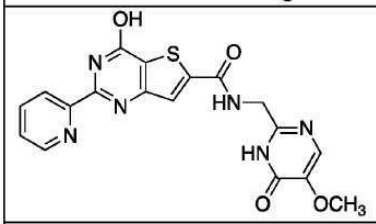
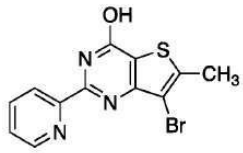
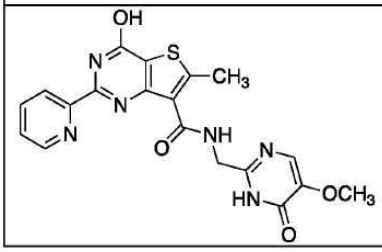
[2821]

	351	352.1	352.2
	356	357.1	357.0
	432	432.2	432.2
	446	446.2	446.0
	462	462.2	462.0
	348	311.1	312.0

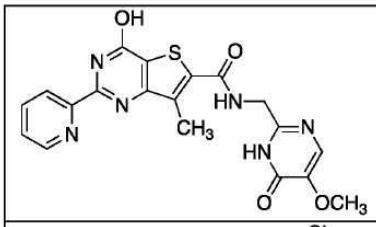
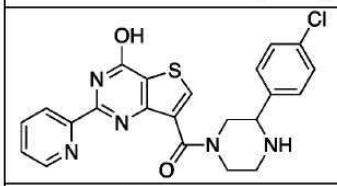
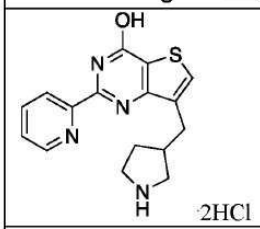
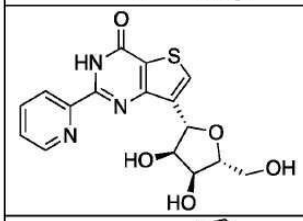
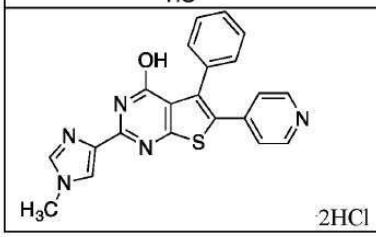
[2822]

	206	207.1	207.2
	394	322.1	322.0
	354	354.0	354.0
	192	193.1	193.2
	409	410.1	410.0
	269	270.1	270.0

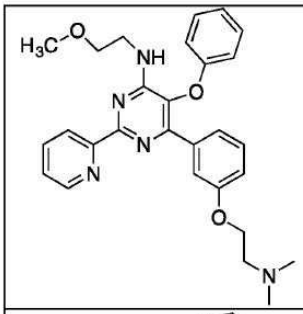
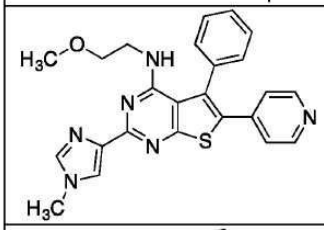
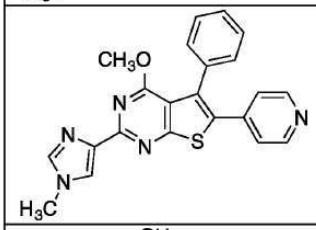
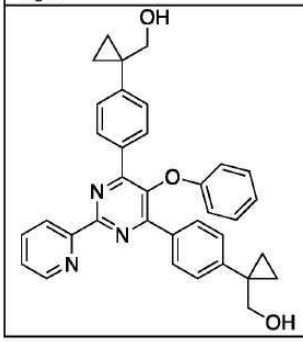
[2823]

	371	299.1	299.0
	410	411.1	411.1
	410	411.1	411.0
	322	322.0	321.9
	424	425.1	425.2

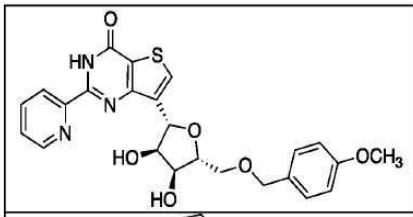
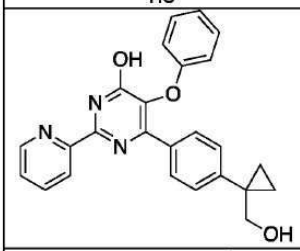
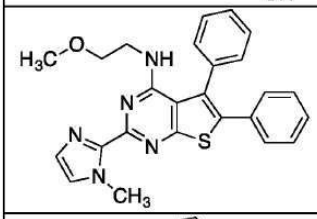
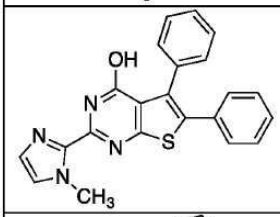
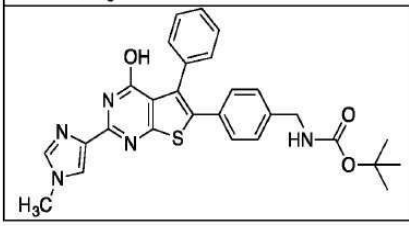
[2824]

	424	425.1	425.2
	452	452.1	452.0
	385	313.1	313.2
	361	362.1	362.0
	458	386.1	386.2

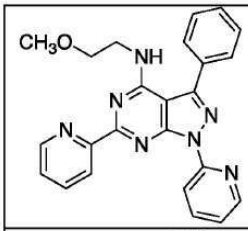
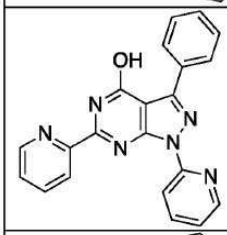
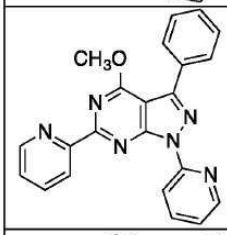
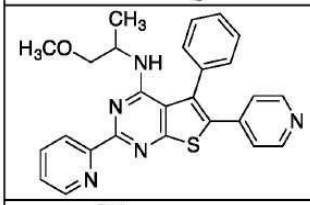
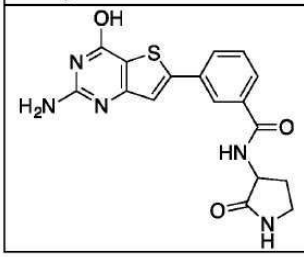
[2825]

	486	486.2	486.2
	443	443.2	443.2
	399	400.1	400.2
	542	542.2	542.3

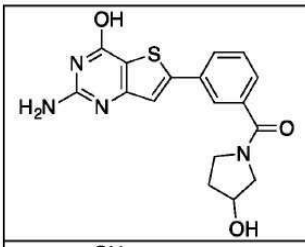
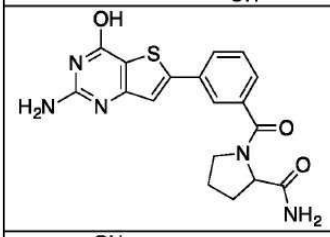
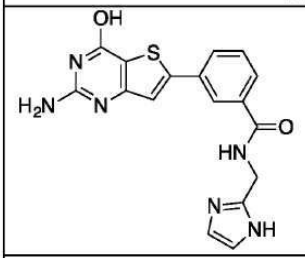
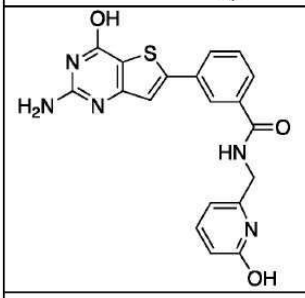
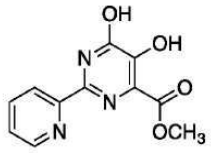
[2826]

	482	482.1	482.2
	411	412.2	412.0
	442	442.2	442.2
	384	385.1	385.0
	514	514.2	514.2

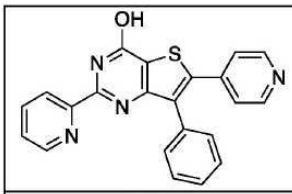
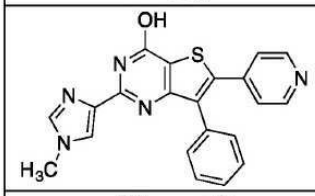
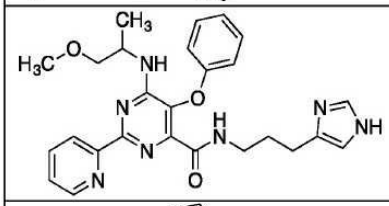
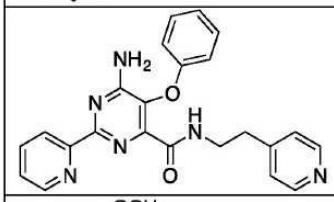
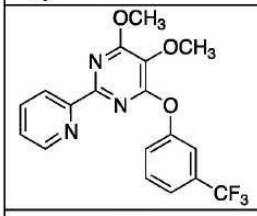
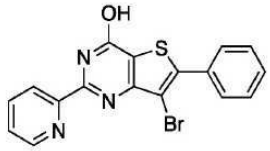
[2827]

	423	424.2	424.2
	366	367.1	367.1
	380	381.1	381.2
	454	454.2	454.2
	369	370.1	370.0

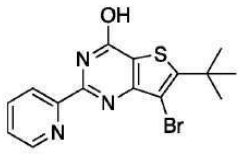
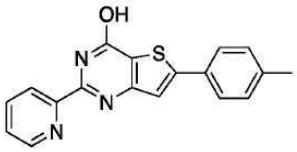
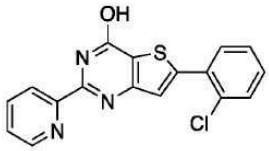
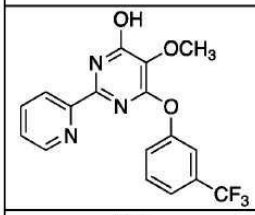
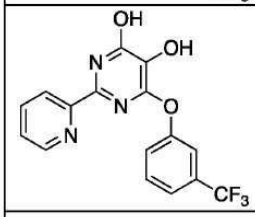
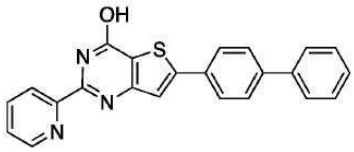
[2828]

	356	357.1	357.0
	383	384.1	384.2
	366	367.1	367.0
	393	394.1	394.2
	247	248.1	247.9

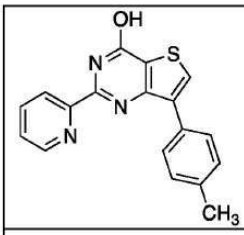
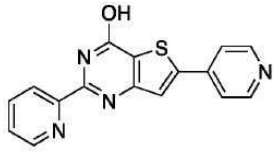
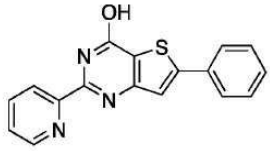
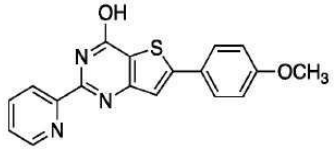
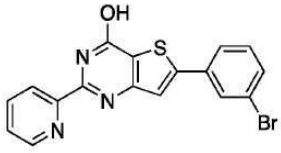
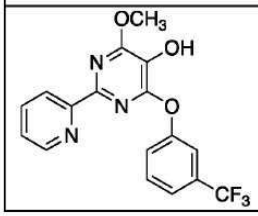
[2829]

	382	383.1	383.2
	385	386.1	386.2
	488	488.2	488.2
	412	413.2	413.2
	377	378.1	378.0
	384	384.0	384.0

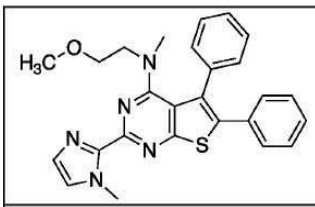
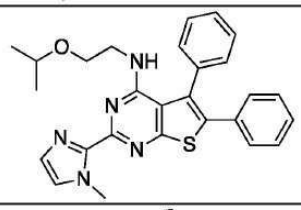
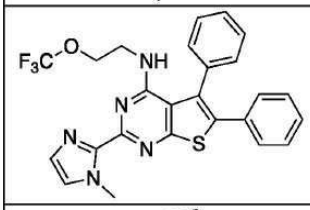
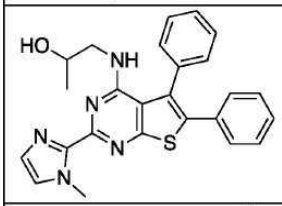
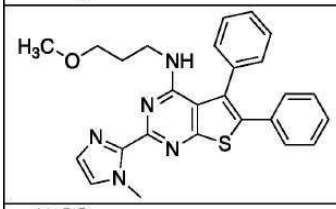
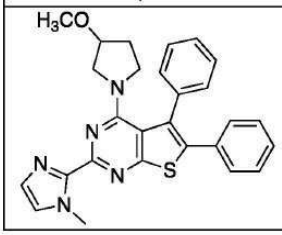
[2830]

	364	364.0	364.0
	319	320.1	320.0
	340	340.0	340.0
	363	364.1	364.0
	349	350.1	350.1
	381	382.1	382.0

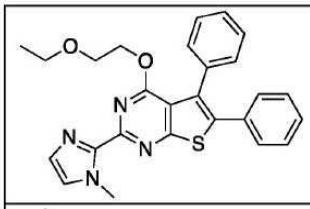
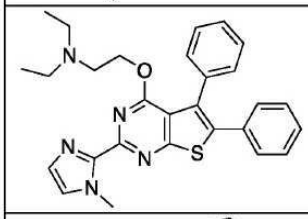
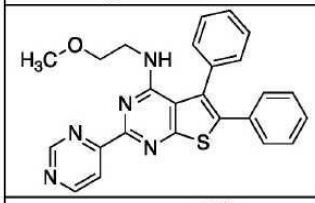
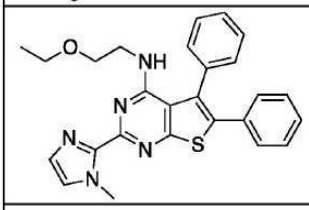
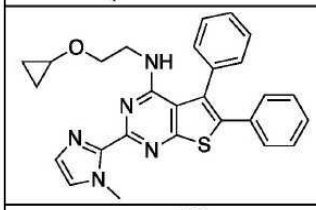
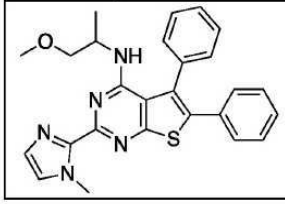
[2831]

	319	320.1	320.0
	306	307.1	307.0
	305	306.1	306.0
	335	336.1	336.0
	384	384.0	384.0
	363	364.1	364.0

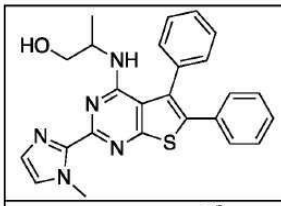
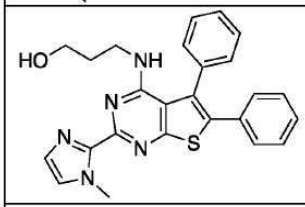
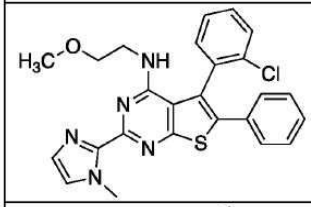
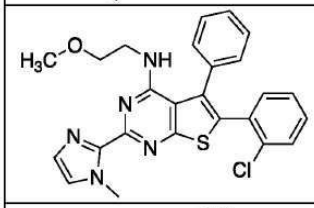
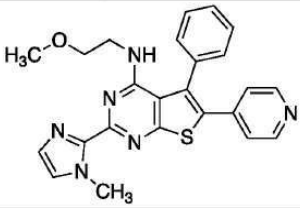
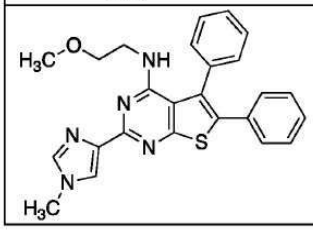
[2832]

	456	456.2	456.2
	470	470.2	470.2
	496	410.2 계산치 [M-85.0]	410.2
	442	442.2	422.2
	456	456.2	456.2
	468	468.2	468.2

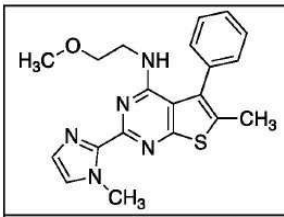
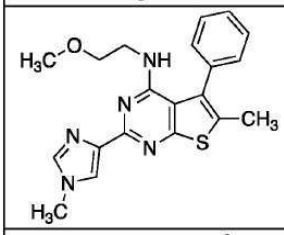
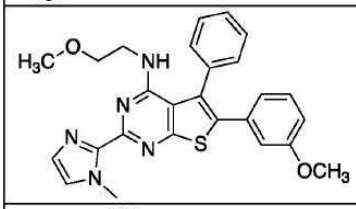
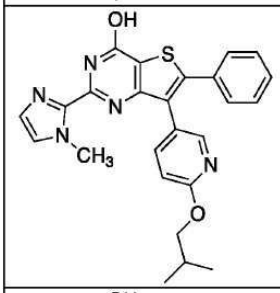
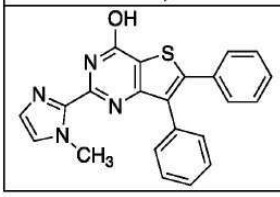
[2833]

	457	457.2	457.0
	484	484.3	484.0
	440	440.2	440.2
	456	456.2	456.2
	468	468.2	468.2
	456	456.2	456.2

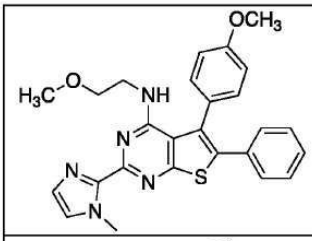
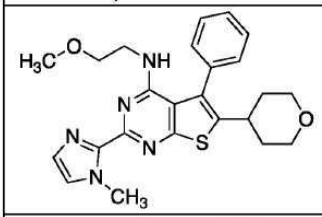
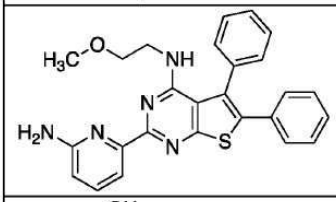
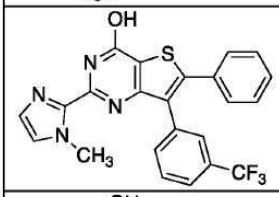
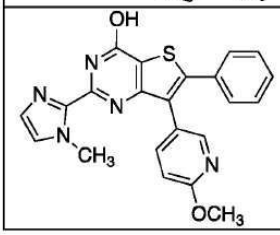
[2834]

	442	442.2	442.2
	442	442.2	442.0
	476	476.2	476.2
	476	476.2	476.2
	443	443.2	443.2
	442	442.2	442.2

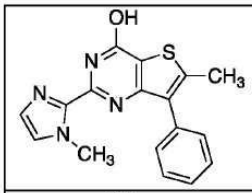
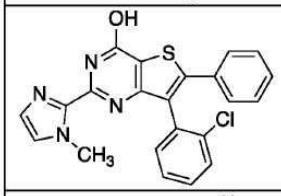
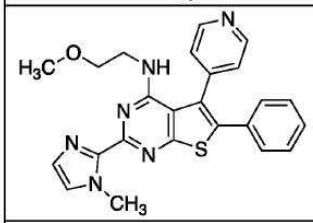
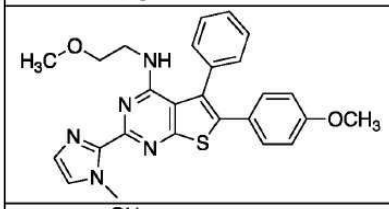
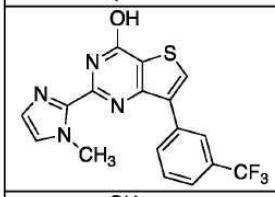
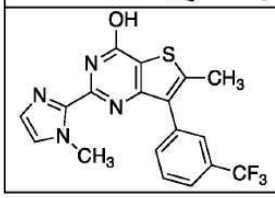
[2835]

	379	380.2	380.2
	379	380.2	380.2
	472	472.2	472.2
	458	458.2	458.2
	384	384.1	385.2

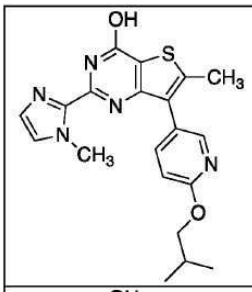
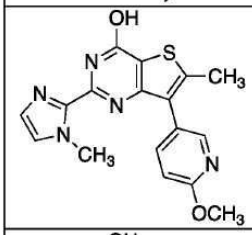
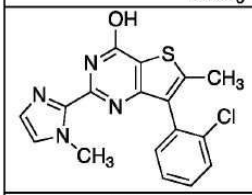
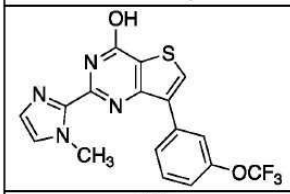
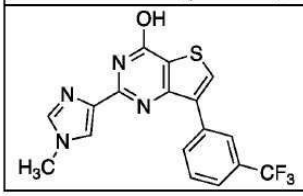
[2836]

	472	472.2	472.2
	450	450.2	450.2
	454	454.2	454.2
	452	453.1	453.0
	415	416.1	416.0

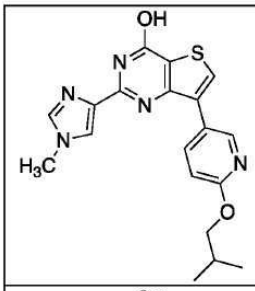
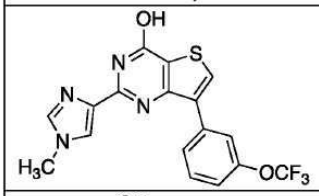
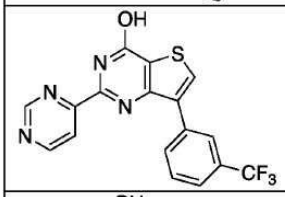
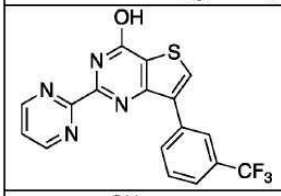
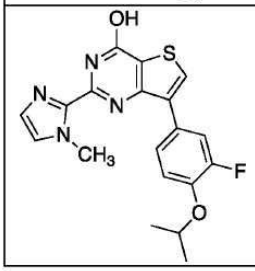
[2837]

	322	323.1	323.1
	419	419.1	419.0
	443	443.2	443.2
	472	472.2	472.2
	376	377.1	377.0
	390	391.1	391.0

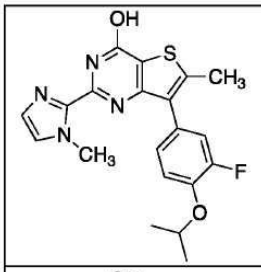
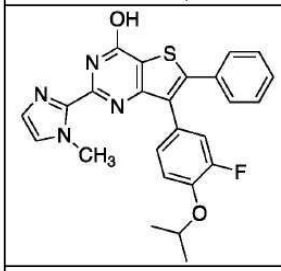
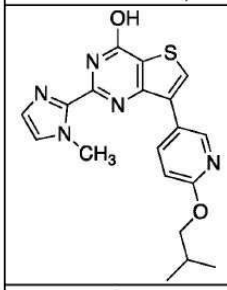
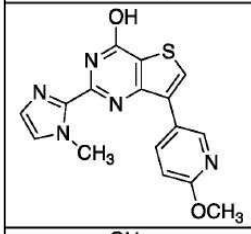
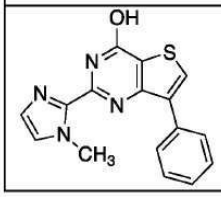
[2838]

	395	396.2	396.2
	353	354.4	need
	357	357.1	357.0
	392	393.1	393.0
	376	377.1	377.0

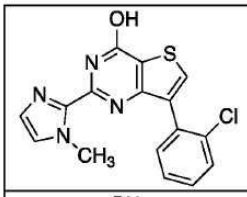
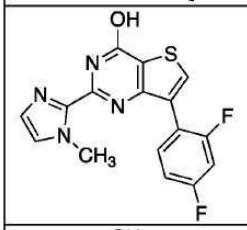
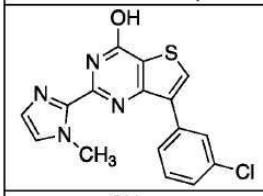
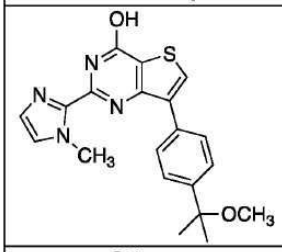
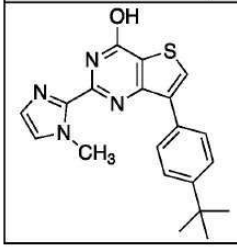
[2839]

	381	382.1	382.2
	392	393.1	393.0
	374	375.1	375.0
	374	375.1	375.0
	384	385.1	385.0

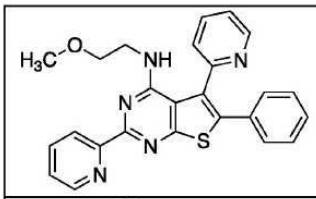
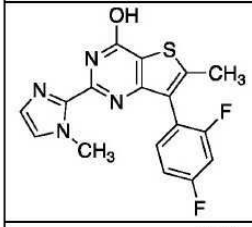
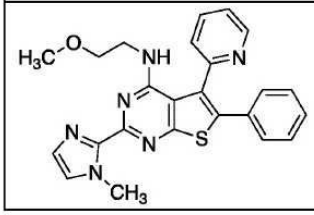
[2840]

	398	399.1	399.1
	460	461.2	461.1
	381	382.1	382.2
	339	340.1	340.0
	308	309.1	309.0

[2841]

	342	343.0	343.0
	344	345.1	345.0
	342	343.0	343.0
	380	383.1	381.2
	364	365.1	365.2

[2842]

	440	440.2	440.2
	358	359.1	359.2
	443	443.2	443.2

[2843]

[2844] 6. 약제학적 조성물

[2845] 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물은 치료적 유효량의 본 명세서에 제공된 화합물 중 1종 이상 및 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 함유한다.

[2846] 화합물은 적합한 약제학적 제제, 예컨대 경구 투여용 용액, 현탁액, 정제, 분산성 정제, 환제, 캡슐, 분말, 지효성(sustained release) 제형 또는 엘릭시르로 또는 안과용 또는 비경구 투여용의 멸균 용액 또는 현탁액, 뿐만 아니라 경피 패치 제제 및 건조 분말 흡입기에서 사용될 수 있다. 전형적으로 상기에 기재된 화합물은 당업계에 공지된 기술 및 절차를 사용하여 약제학적 조성물로 제형화된다(예를 들어, 문헌[Ansel Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, Seventh Edition 1999)] 참고).

[2847] 조성물에서, 하나 이상의 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염의 유효 농도가 적합한 약제학적 담체 또는 비히클과 혼합된다. 특정 실시형태에서, 조성물에서 화합물의 농도는 투여 시, 본 명세서에 개시된 질환 또는 장애의 증상 및/또는 진행을 치료, 예방 또는 개선시키는 양을 전달하기에 효과적이다.

[2848] 전형적으로, 조성물은 단일 투여량 투여를 위해서 제형화된다. 조성물을 제형화하기 위해, 화합물의 중량 분율을, 선택된 비히클 중에, 치료되는 병태가 완화되거나 개선되는 유효 농도로 용해시키거나, 현탁시키거나, 분산시키거나, 달리 혼합한다. 본 명세서에 제공된 화합물의 투여에 적합한 약제학적 담체 또는 비히클은 특정 투여 방식에 적합한 것으로 당업자에게 공지된 임의의 그러한 담체를 포함한다.

[2849] 또한, 화합물을 조성물 중의 단일 약제학적 활성 성분으로서 제형화할 수 있거나 다른 활성 성분과 조합할 수 있다. 종양 표적 리포솜과 같은 조직 표적 리포솜을 비롯한 리포솜 현탁액이 또한 약제학적으로 허용되는 담체로서 적합할 수 있다. 이들은 당업자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 리포솜 제형을 당업계에 공지된 바와 같이 제조할 수 있다. 간략하면, 플라스크 내부에서 난(egg) 포스파티딜 콜린 및 뇌 포스파티딜 세린(7:3 몰비)을 건조시킴으로써 리포솜, 예컨대, 다중층 소포(multilamellar vesicles: MLV)이 형성될 수 있다. 2가 양이온이 결핍된 인산염 완충 염수(PBS) 중의 본 명세서에 제공된 화합물의 용액을 첨가하고, 지방막이 분산될 때까지 플라스크를 진탕한다. 비캡슐화된 화합물을 제거하기 위해 생성된 비히클을 세척하고, 원심분리에 의해 펠렛화한 다음, PBS에 재현탁시킨다.

[2850] 활성 화합물은 치료되는 환자에 대해 바람직하지 않은 부작용의 부재 하에 치료적으로 유용한 효과를 발휘하기에 충분한 양으로 약제학적으로 허용되는 담체에 포함된다. 치료적 유효 농도는 본 명세서에 기재된 시험관내 및 생체내 시스템에서 화합물을 시험한 다음, 이로부터 사람을 위한 투여량을 외삽함으로써 실험적으로 결정할 수 있다. 일부 실시형태에서, 활성 화합물은 약물의 치료적 유효 농도를 달성하기 위한 방법으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 동반 진단(예를 들어, 문헌[Olsen D and Jorgensen JT, *Front. Oncol.*, 2014 May 16, 4:105, doi: 10.3389/fonc.2014.00105] 참고)을 사용하여 대상체 또는 대상체 집단에서 활성 화합물의 치료적 농도 및 안전성 프로파일을 결정한다.

[2851] 약제학적 조성물 중의 활성 화합물의 농도는 활성 화합물의 흡수, 조직 분포, 불활성화 및 배출속도, 화합물의 물리화학적 특성, 투여 스케줄 및 투여되는 양뿐만 아니라 당업자에게 공지된 다른 인자에 좌우될 것이다. 예를 들어, 전달되는 양은 본 명세서에 개시된 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상을 개선시키기에 충분하다.

[2852] 특정 실시형태에서, 치료적 유효 투여량은 약 0.1 ng/㎖ 내지 약 50 내지 100㎍/㎖의 활성 성분의 혈청 농도를 생성시켜야 한다. 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 1일당 체중 1킬로그램당 화합물 약 0.001mg 내지 약 2000mg의 투여량을 제공한다. 약제학적 투여 단위 형태는 투여 단위 형태당 필수 활성 성분 또는 필수 성분의 조합물 약 1mg 내지 약 1000mg, 특정 실시형태에서, 약 10 내지 약 500mg을 제공하도록 제조된다.

[2853] 활성 성분은 한번에 투여될 수 있거나, 시간 간격을 두고 다수의 보다 적은 용량으로 나누어 투여될 수 있다. 정확한 투여량 및 치료 기간은 치료될 질환의 함수이고, 공지된 시험 프로토콜을 사용하여 실험적으로 결정될 수 있거나 생체내 또는 시험관내 시험 데이터로부터의 외삽에 의해 결정될 수 있는 것으로 이해된다. 농도 및 투여량 값은 또한 완화될 병태의 중증도에 따라 달라질 수 있음을 주목해야 한다. 임의의 특정 대상체의 경우에 특정 투여 요법은 개인의 요구 및 조성물을 투여하거나 투여를 감독하는 사람의 전문적 판단에 따라 시간에 걸쳐 조정되어야 하고, 본 명세서에 언급된 농도 범위는 단지 예일 뿐이며 청구된 조성물의 범주 또는 실시를 제한하려는 것이 아니라는 것이 추가로 이해된다.

[2854] 따라서, 본 명세서에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의의 유효 농도 또는 양은 약제학적 조성물을 형성하기 위해 전신, 국지 또는 국부 투여에 적합한 약제학적 담체 또는 비히클과 혼합된다. 화합물은 하나 이상의 증상을 완화시키거나 치료, 진행 지연 또는 예방에 효과적인 양으로 포함된다. 조성물 중의 활성 화합물의 농도는 활성 화합물의 흡수, 조직 분포, 불활성화 및 배출속도, 투여 스케줄, 투여되는 양,

특정 제형뿐만 아니라 당업자에게 공지된 다른 인자에 좌우될 것이다.

[2855] 조성물은 경구, 비경구, 피하, 정맥내, 근육내, 복강내, 척추강내, 점막, 피부, 경피, 협측, 직장, 국소, 국부, 비강 또는 흡입을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 적합한 경로로 투여된다. 경구 투여의 경우, 캡슐 및 정제가 제형화될 수 있다. 조성물은 액체, 반액체 또는 고체 형태이고, 각각의 투여 경로에 적합한 방식으로 제형화된다.

[2856] 비경구, 피내, 피하 또는 국소 적용에 사용되는 용액 또는 현탁액은 하기 성분 중 임의의 것을 포함할 수 있다: 멸균 희석제, 예를 들어, 주사용수, 염수 용액, 고정유(fixed oil), 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜, 다이메틸 아세트아마이드 또는 다른 합성 용매; 항미생물제, 예를 들어, 벤질 알코올 및 메틸 파라벤; 항산화제, 예를 들어, 아스코르브산 및 중아황산나트륨; 킬레이트제, 예를 들어, 에틸렌다이아민테트라아세트산(EDTA); 완충제, 예를 들어, 아세테이트, 시트레이트 및 포스페이트; 및 삼투압 조절제, 예를 들어, 염화나트륨 또는 덱스트로스. 비경구 제제는 앰플, 펜, 일회용 주사기 또는 유리, 플라스틱 또는 다른 적합한 재료로 제조된 단일 또는 다중 용량 바이알 내에 밀폐될 수 있다.

[2857] 화합물이 불충분한 용해도를 나타내는 경우, 화합물의 가용화 방법을 사용할 수 있다. 이러한 방법은 당업자에게 공지되어 있고, 다이메틸설폭사이드(DMSO)와 같은 보조용매의 사용, TWEEN(등록상표)과 같은 계면활성제의 사용 또는 수성 중탄산나트륨 중의 용해를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[2858] 화합물(들)의 혼합 또는 첨가 시, 생성된 혼합물은 용액, 현탁액, 에멀션 등일 수 있다. 생성된 혼합물의 형태는 의도된 투여 방식 및 선택된 담체 또는 비히클 중의 화합물의 용해도를 비롯한 다수의 인자에 좌우된다. 유효 농도는 치료되는 질환, 장애 또는 병태의 증상을 완화시키기에 충분하고, 실험적으로 결정할 수 있다.

[2859] 약제학적 조성물은 인간 및 동물에 대한 투여를 위해서 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 적합한 양을 함유하는 단위 투여형, 예컨대, 정제, 캡슐, 환제, 분말, 과립, 멸균 비경구 용액 또는 현탁액, 및 경구 용액 또는 현탁액, 및 유-수 에멀션으로 제공된다. 약제학적으로 치료 활성인 화합물 및 이의 염은 단위 투여형 또는 다중 투여형으로 제형화되고, 투여된다. 본 명세서에 사용된 바와 같은 단위 투여형은 인간 및 동물 대상체에 적합한 물리적으로 별개인 단위이며, 당업계에 공지된 바와 같이 개별 포장된다. 각각의 단위 투여형은 필요한 약제학적 담체, 비히클 또는 희석제와 함께, 바람직한 치료 효과를 제공하기에 충분한 미리 결정된 양의 치료적 활성 화합물을 함유한다. 단위 투여형의 예는 앰플 및 주사기, 및 개별 포장된 정제 또는 캡슐을 포함한다. 단위 투여형은 나뉘어 투여되거나 여러 개가 투여될 수 있다. 다중 투여형은 분리된 단위 투여형으로 투여될, 단일 용기 내에 포장된 복수의 동일한 단위 투여형이다. 다중 투여형의 예는 바이알, 정제 또는 캡슐의 병, 또는 파인트 또는 갤론 병을 포함한다. 따라서, 다중 투여형은 포장으로 분리되지 않은 다수의 단일 투여형이다.

[2860] 지효성(sustained-release) 제제를 또한 제조할 수 있다. 지효성 제제의 적합한 예는 본 명세서에 제공된 화합물을 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스를 포함하며, 이 매트릭스는 성형품, 예를 들어, 필름 또는 마이크로캡슐 형태이다. 지효성 매트릭스의 예는 이온영동(iontophoresis) 패치, 폴리에스터, 하이드로겔(예를 들어, 폴리(2-하이드록시에틸-메타크릴레이트) 또는 폴리(바이닐알코올)), 폴리락티드, L-글루탐산과 에틸-L-글루타메이트의 공중합체, 비분해성 에틸렌-바이닐 아세테이트, 분해성 락트산-글리콜산 공중합체, 예컨대, LUPRON DEPOT(상표명)(락트산-글리콜산 공중합체와 류프롤라이드(leuprolide) 아세테이트로 구성된 주사 가능한 미소구체) 및 폴리-D-(-)-3-하이드록시부티르산을 포함한다. 에틸렌-바이닐 아세테이트 및 락트산-글리콜산과 같은 중합체는 100일 넘게 분자를 방출할 수 있는 반면, 특정 하이드로겔은 단백질을 보다 단기간 동안 방출한다. 캡슐화된 화합물이 신체에 장기간 동안 유지되는 경우, 이것은 37℃에서 수분에 노출된 결과 변질되거나 또는 덩어리져서 생물학적 활성이 손실되고, 구조가 변할 수 있다. 합리적인 전략이 관련된 작용의 기전에 따라 안정화를 위해 유도될 수 있다. 예를 들어, 덩어리화(aggregation) 기전이 티오-다이설파이드 교환을 통한 분자간 S-S 결합 형성인 것으로 밝혀지면, 안정화는 설프하이드릴 잔기의 변형, 산성 용액으로부터의 동결건조, 수분 함량의 제어, 적절한 첨가제의 사용 및 특정 중합체 매트릭스 조성물의 개발에 의해 달성될 수 있다.

[2861] 0.005% 내지 100%의 활성 성분을 함유하고, 나머지는 비독성 담체로 구성되는 투여형 또는 조성물이 제조될 수 있다. 경구 투여의 경우, 약제학적으로 허용 가능한 비독성 조성물은 일반적으로 사용되는 부형제, 예를 들어, 약제학적 등급의 만니톨, 락토스, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 탤컴, 셀룰로스 유도체, 나트륨 크로스카멜로스, 글루코스, 수크로스, 탄산마그네슘 또는 나트륨 사카린을 포함시킴으로써 형성된다. 이러한 조성물은 용액, 현탁액, 정제, 캡슐, 분말, 및 지효성 제형, 예컨대, 비제한적으로 이식물 및 마이크로캡슐화 전달 시스템 및 생분해성, 생체적합성 중합체, 예컨대, 콜라겐, 에틸렌 바이닐 아세테이트, 폴리언하이드라이드, 폴리글리콜산,

폴리오쏘에터, 폴리락트산 등을 포함한다. 이러한 조성물의 제조 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 고려되는 조성물은 약 0.001% 100%의 활성 성분, 특정 실시형태에서, 약 0.1 85% 또는 약 75 내지 95%의 활성 성분을 함유할 수 있다.

[2862] 활성 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 염은, 신체로부터의 신속한 제거에 대해서 화합물을 보호하는 담체, 예컨대, 시간 방출 제형 또는 코팅을 사용하여 제조될 수 있다.

[2863] 조성물은 특성의 바람직한 조합을 얻기 위해 다른 활성 화합물을 포함할 수 있다. 본 명세서에 기재된 바와 같은 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 또한 유리하게는 치료 또는 예방 목적을 위해서 상기에 지칭된 질환 또는 의학적 병태, 예컨대, 산화성 스트레스와 관련된 질환 중 하나 이상의 치료에 가치가 있다고 당업계에 공지된 또 다른 약리학적 제제와 함께 투여될 수 있다. 이러한 병용 요법은 본 명세서에 제공된 조성물 및 방법의 추가 양상을 구성하는 것으로 이해된다.

[2864] 본 명세서에 제공된 락토스-프리 조성물은 당업계에 널리 공지되고, 예를 들어, 문헌[U.S. Pharmocopia (USP) SP (XXI)/NF (XVI)]에 열거된 부형제를 함유할 수 있다. 일반적으로, 락토스-프리 조성물은 약제학적으로 상용성이고, 약제학적으로 허용 가능한 양의 활성 성분, 결합제/충전제 및 윤활제를 함유한다. 예시적인 락토스-프리 투여형은 활성 성분, 미세결정질 셀룰로스, 호화 전분 및 마그네슘 스테아레이트를 함유한다.

[2865] 본 명세서에 제공된 화합물을 함유하는 무수 약제학적 조성물 및 투여형이 추가로 포함된다. 예를 들어, 물(예를 들어, 5%)의 첨가는, 시간에 따라서 특징, 예컨대, 제형의 저장 수명 또는 안정성을 결정하기 위해서, 장기간 저장을 모의실험하는 수단으로서 약제학적 분야에서 널리 허용된다(예를 들어, 문헌[Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80] 참고). 사실, 물 및 열이 일부 화합물의 분해를 가속화한다. 따라서, 제형에 대한 물의 효과는 상당히 중요할 수 있는데, 그 이유는 수분 및/또는 습도는 제조, 취급, 포장, 저장, 이송 및 제형의 사용 동안 일반적으로 경험하는 것이기 때문이다.

[2866] 본 명세서에 제공된 무수 약제학적 조성물 및 투여형은 무수 또는 저수분 함유 성분 및 저수분 또는 저습도 조건을 사용하여 제조될 수 있다. 락토스 및 1차 아민 또는 2차 아민을 포함하는 적어도 하나의 활성 성분을 포함하는 약제학적 조성물 및 투여형은, 제조, 포장 및/또는 저장 동안 수분 및/또는 습도와의 실질적인 접촉이 예상되는 경우, 무수성이다.

[2867] 무수 약제학적 조성물은, 그의 무수 성질이 유지되도록 제조 및 저장되어야 한다. 따라서, 무수 조성물은, 그것이 적합한 제형 키트에 포함될 수 있도록 물에 대한 노출을 예방하는 것으로 공지된 재료를 사용하여 포장된다. 적합한 포장재의 예는 밀폐 밀봉 포일, 플라스틱, 단위 용량 용기(예를 들어, 바이알), 블리스터 팩 또는 스트립 팩을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[2868] **경구 투여형**

[2869] 경구 약제학적 투여형은 고체, 겔 또는 액체이다. 고체 투여형은 정제, 캡슐, 과립, 벌크 분말(bulk powder) 형태이다. 경구 정제의 유형은 압착 정제, 저작성 로젠지, 및 장용 코팅, 당 코팅 또는 필름 코팅될 수 있는 정제를 포함한다. 캡슐은 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐일 수 있는 반면, 과립 및 분말은 당업자에게 공지된 다른 성분과의 조합으로 비발포성 또는 발포성 형태로 제공될 수 있다.

[2870] 특정 실시형태에서, 제형은 캡슐 또는 정제와 같은 고체 투여형이다. 정제, 환제, 캡슐, 트로키 등은 하기 성분 또는 유사한 성질의 화합물 중 임의의 것을 함유할 수 있다: 결합제, 희석제, 붕해제, 윤활제, 활택제, 감미제 및 방향제.

[2871] 결합제의 예는 미정질 셀룰로스, 검 트라가칸트, 글루코스 용액, 아카시아 점질물(mucilage), 젤라틴 용액, 수크로스 및 전분 페이스트를 포함한다. 윤활제는 탤크, 전분, 마그네슘 스테아레이트 또는 칼슘 스테아레이트, 리코포디움(lycopodium) 및 스테아르산을 포함한다. 희석제는, 예를 들어, 락토스, 수크로스, 전분, 카올린, 염, 만니톨 및 인산이칼슘을 포함한다. 활택제는 콜로이드성 이산화규소를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 붕해제는 크로스카멜로스 나트륨, 나트륨 전분 글리콜레이트, 알긴산, 옥수수 전분, 감자 전분, 벤토나이트, 메틸셀룰로스, 한천 및 카복시메틸셀룰로스를 포함한다. 착색제는, 예를 들어, 승인 인증된 수용성 FD 및 C 염료, 이들의 혼합물; 및 알루미나 수화물 상에 현탁된 수불용성 FD 및 C 염료를 포함한다. 감미제는 수크로스, 락토스, 만니톨 및 인공 감미제, 예컨대, 사카린 및 다수의 분무 건조된 향미제(flavor)를 포함한다. 방향제는 과일과 같은 식물로부터 추출된 천연 향미제, 및 기분 좋은 느낌을 만드는 화합물, 예컨대, 비제한적으로 페퍼민트 및 메틸 살리실레이트의 합성 블렌드를 포함한다. 습윤제는 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 솔비탄 모노올

레에이트, 다이에틸렌 글리콜 모노라우레이트 및 폴리옥시에틸렌 라우랄 에터를 포함한다. 구토 코팅(emetic coating)은 지방산, 지방, 왁스, 셀락, 암모니아 처리된 셀락 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트를 포함한다. 필름 코팅은 하이드록시에틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜 4000 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트를 포함한다.

[2872] 경구 투여가 바람직한 경우, 화합물은 위의 산성 환경으로부터 화합물을 보호하는 조성물 중에 제공될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 위에서는 상기 조성물을 온전하게 유지시키고 장에서는 활성 화합물을 방출하는 장용 코팅으로 제형화될 수 있다. 조성물은 또한 제산제 또는 다른 이러한 성분과 조합하여 제형화될 수 있다.

[2873] 투여 단위형이 캡슐인 경우, 이것은 상기 유형의의 물질 이외에, 지방 오일과 같은 액체 담체를 함유할 수 있다. 또한, 투여 단위형은 투여형의 물리적 형태를 변형시키는 다양한 다른 물질, 예를 들어, 당 코팅 및 다른 장용성 작용제를 함유할 수 있다. 화합물은 또한 엘릭시르, 현탁액, 시럽, 웨이퍼(wafer), 스프링클(sprinkle), 츄잉검 등의 성분으로서 투여될 수 있다. 시럽은 활성 화합물 이이에 감미제로서의 수크로스, 및 특정 보존제, 염료, 착색제 및 향미제를 함유할 수 있다.

[2874] 활성 물질은 또한 바람직한 작용을 손상시키지 않는 다른 활성 물질 또는 바람직한 작용을 보충하는 물질, 예컨대, 제산제, H2 차단제 및 이뇨제와 혼합될 수 있다. 활성 성분은 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 활성 성분이 약 98중량%까지의 보다 높은 농도로 포함될 수 있다.

[2875] 정제에 포함되는 약제학적으로 허용 가능한 담체는 결합제, 윤활제, 희석제, 붕해제, 착색제, 방향제 및 습윤제이다. 장용 코팅 정제는 장용성 코팅으로 인해 위산의 작용을 견디며 중성 또는 알칼리성 장에서 용해되거나 붕해된다. 당 코팅 정제는 약제학적으로 허용 가능한 물질의 상이한 층이 도포된 압착 정제이다. 필름 코팅 정제는 중합체 또는 다른 적합한 코팅으로 코팅된 압착 정제이다. 다중 압착 정제는 상기에 언급한 약제학적으로 허용 가능한 물질을 사용하여 1회 초과의 압착 주기로 제조된 압착 정제이다. 착색제가 또한 상기 투여형에 사용될 수 있다. 방향제 및 감미제는 압착 정제, 당 코팅 정제, 다중 압착 정제 및 저작성 정제에 사용된다. 방향제 및 감미제는 저작성 정제 및 로젠지의 제조에 특히 유용하다.

[2876] 액체 경구 투여형은 수성 용액, 에멀션, 현탁액, 용액 및/또는 비발포성 과립으로부터 재구성된 현택액, 및 발포성 과립으로부터 재구성된 발포성 제제를 포함한다. 수성 용액은, 예를 들어, 엘릭시르 및 시럽을 포함한다. 에멀션은 수중유 또는 유중수이다. 일부 실시형태에서, 현탁액은 마이크로입자 또는 나노입자의 현탁액이다. 일부 실시형태에서, 에멀션은 마이크로입자 또는 나노입자의 에멀션이다.

[2877] 엘릭시르는 투명하고, 감미된 하이드로알코올성(hydroalcoholic) 제제이다. 엘릭시르에 사용되는 약제학적으로 허용 가능한 담체는 용매를 포함한다. 시럽은 당, 예를 들어, 수크로스의 농축 수성 용액이고 보존제를 함유할 수 있다. 에멀션은 하나의 액체가 또 다른 액체 전체에서 소구체(small globule) 형태로 분산되어 있는 2상 시스템이다. 에멀션에 사용된 약제학적으로 허용 가능한 담체는 비수성 액체, 유화제 및 보존제이다. 현탁액은 약제학적으로 허용 가능한 현탁제 및 보존제를 사용한다. 액체 경구 투여형으로 재구성되는 비발포성 과립에 사용되는 약제학적으로 허용 가능한 물질은 희석제, 감미제 및 습윤제를 포함한다. 액체 경구 투여형으로 재구성될, 발포성 과립에 사용되는 약제학적으로 허용 가능한 물질은 유기산 및 이산화탄소의 공급원을 포함한다. 착색제 및 방향제는 상기 모든 투여형에 사용된다.

[2878] 용매는 글리세린, 솔비톨, 에틸 알코올 및 시럽을 포함한다. 보존제의 예는 글리세린, 메틸 및 프로필 파라벤, 벤조산, 나트륨 벤조에이트 및 알코올을 포함한다. 에멀션에 사용되는 비수성 액체의 예는 광유 및 면실유를 포함한다. 유화제의 예는 젤라틴, 아카시아, 트라가칸트, 벤토나이트 및 계면활성제, 예컨대, 폴리옥시에틸렌 솔비탄 모노올레에이트를 포함한다. 현탁제는 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 펙틴, 트라가칸트, 비검(Veegum) 및 아카시아를 포함한다. 희석제는 락토스 및 수크로스를 포함한다. 감미제는 수크로스, 시럽, 글리세린 및 사카린과 같은 인공 감미제를 포함한다. 습윤제는 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 솔비탄 모노올레에이트, 다이에틸렌 글리콜 모노라우레이트 및 폴리옥시에틸렌 라우릴 에터를 포함한다. 유기산은 시트르산 및 타타르산을 포함한다. 이산화탄소 공급원은 중탄산나트륨 및 탄산나트륨을 포함한다. 착색제는 승인 인증된 수용성 FD 및 C 색소, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 방향제는 과일과 같은 식물로부터 추출된 천연 향미제, 및 기분 좋은 미각을 만드는 화합물의 합성 블렌드를 포함한다.

[2879] 고체 투여형의 경우, 예를 들어, 프로필렌 카네이트, 식물성유 또는 트라이글리세리드의 용액 또는 현탁액을 젤라틴 캡슐로 캡슐화할 수 있다. 이러한 용액 및 이의 제제 및 캡슐화는 미국 특허 제4,328,245호, 제4,409,239호 및 제4,410,545호에 개시되어 있다. 액체 투여형의 경우, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜의 용액을, 투여를

위해 쉽게 측정될, 충분한 양의 약제학적으로 허용 가능한 액체 담체, 예를 들어, 물로 희석할 수 있다.

[2880] 대안적으로, 액체 또는 반고체 경구 제형은 활성 화합물 또는 염을 식물성유, 글리콜, 트라이글리세리드, 프로필렌 글리콜 에스터(예를 들어, 프로필렌 카보네이트) 및 다른 이러한 담체에 용해시키거나 분산시키고, 이들 용액 또는 현탁액을 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐 쉘로 캡슐화하여 제조할 수 있다. 다른 유용한 제형은 본 명세서에 제공된 화합물, 다이알킬화 모노- 또는 폴리-알킬렌 글리콜, 예컨대, 비제한적으로 1,2-다이메톡시메탄, 다이글라임, 트라이글라임, 테트라글라임, 폴리에틸렌 글리콜-350-다이메틸 에터, 폴리에틸렌 글리콜-550-다이메틸 에터, 폴리에틸렌 글리콜-750-다이메틸 에터(여기서, 350, 550 및 750은 폴리에틸렌 글리콜의 대략적인 평균 분자량을 지칭함); 및 1종 이상의 항산화제, 예컨대, 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 프로필 갈레이트, 비타민 E, 하이드로퀴논, 하이드록시쿠마린, 에탄올아민, 레시틴, 세팔린, 아스코르브산, 말산, 솔비톨, 인산, 티오다이프로피온산 및 이의 에스테르 및 다이티오카바메이트를 함유하는 제형을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[2881] 다른 제형은 약제학적으로 허용 가능한 아세탈을 포함하는 수성 알코올 용액을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 이들 제형에 사용되는 알코올은 프로필렌 글리콜 및 에탄올을 포함하지만 이들로 제한되지 않는, 하나 이상의 하이드록실 기를 갖는 임의의 약제학적으로 허용 가능한 수-혼화성 용매이다. 아세탈은 아세트알데하이드 다이에틸 아세탈과 같은 저급 알킬 알데하이드의 다이(저급 알킬) 아세탈을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[2882] 모든 실시형태에서, 정제 및 캡슐 제형은 활성 성분의 용해를 변경하거나 지속시키기 위해 당업자에게 공지된 바와 같이 코팅될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 제형은 통상의 장 소화성 코팅, 페닐살리실레이트, 왁스 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트로 코팅될 수 있다.

[2883] **주사 가능한 용액 및 에멀션**

[2884] 일반적으로 피하, 근육내 또는 정맥내 주사를 특징으로 하는 비경구 투여가 또한 본 명세서에서 고려된다. 주사 가능한 것은 액체 용액 또는 현탁액, 주사 전 액체의 용액 또는 현탁액에 적합한 고체형, 또는 에멀션으로서 종래의 형태로 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 현탁액은 마이크로입자 또는 나노입자의 현탁액이다. 일부 실시형태에서, 에멀션은 마이크로입자 또는 나노입자의 에멀션이다. 적합한 부형제는, 예를 들어, 물, 염수, 덱스트로스, 글리세롤 또는 에탄올이다. 또한, 바람직한 경우, 투여될 약제학적 조성물은 또한 미량의 비독성 보조물질, 예를 들어, 습윤제, 유화제, pH 완충제, 안정화제, 용해도 증가제, 및 나트륨 아세테이트, 솔비탄 모노라우레이트, 트라이에탄올아민 올레에이트 및 사이클로덱스트린과 같은 다른 이러한 작용제를 함유할 수 있다. 일정한 수준의 투여량이 유지되도록 하는 서방형 또는 지효성 시스템의 이식물이 또한 본 명세서에서 고려된다. 간략하면, 본 명세서에 제공된 화합물이 고체 내부 매트릭스, 예를 들어, 폴리메틸 메타크릴레이트, 폴리부틸 메타크릴레이트, 가소화 또는 비가소화 폴리바이닐 클로라이드, 가소화 나일론, 가소화 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 천연 고무, 폴리아이소프렌, 폴리아이소부틸렌, 폴리부타디엔, 폴리에틸렌, 에틸렌-바이닐아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리다이메틸실록산, 실리콘 카보네이트 공중합체, 친수성 중합체, 예컨대, 아크릴산 및 메타크릴산의 에스테르의 하이드로겔, 콜라겐, 가교 폴리바이닐 알코올 및 가교된 부분적으로 가수분해된 폴리바이닐 아세테이트에 분산되고, 이것은 체액에 불용성인 외부 중합체 막, 예를 들어, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 에틸렌/프로필렌 공중합체, 에틸렌/에틸 아크릴레이트 공중합체, 에틸렌/바이닐 아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리다이메틸 실록산, 네오프렌 고무, 염화 폴리에틸렌, 폴리바이닐 클로라이드, 바이닐클로라이드와 바이닐 아세테이트, 바이닐리덴 클로라이드, 에틸렌 및 프로필렌과의 공중합체, 이오노머 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 부틸 고무 에피클로로하이드린 고무, 에틸렌/바이닐 알코올 공중합체, 에틸렌/바이닐 아세테이트/바이닐 알코올 삼원공중합체 및 에틸렌/바이닐옥시에탄올 공중합체로 둘러싸인다. 화합물은 방출 속도 제어 단계에서 외부 중합체 막을 통해 분산된다. 이러한 비경구 조성물에 함유된 활성 화합물의 백분율은 이의 특정 성질 및 화합물의 활성도 그리고 대상체의 요구에 상당히 좌우된다.

[2885] 조성물의 비경구 투여는 정맥내, 피하 및 근육내 투여를 포함한다. 비경구 투여용 제제는 즉시 주사 가능한 멸균 용액; 피하 정제를 포함한, 사용 직전 용매와 조합되어 사용되는 동결건조된 분말과 같은 멸균 건조 용해성 제품; 즉시 주사 가능한 멸균 현탁액; 사용 직전 비히클과 조합되어 사용되는 멸균 건조 불용성 제품 및 멸균 에멀션을 포함한다. 용액은 수성 또는 비수성일 수 있다.

[2886] 정맥내로 투여되는 경우, 적합한 담체는 생리 식염수 또는 인산염 완충 염수(PBS), 및 증점제 및 가용화제, 예컨대, 글루코스, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜 및 이들의 혼합물을 함유하는 용액을 포함한다.

[2887] 비경구 제제에 사용된 약제학적으로 허용 가능한 담체는 수성 비히클, 비수성 비히클, 항미생물제, 등장성제, 완충제, 항산화제, 국소 마취제, 현탁제 및 분산제, 유화제, 금속이온봉쇄제(sequestering agent) 또는 킬레이트제 및 다른 약제학적으로 허용 가능한 물질을 포함한다.

[2888] 수성 비히클의 예는 염화나트륨 주사액, 링거 주사액, 등장성 덱스트로스 주사액, 살균수 주사액, 덱스트로스 및 락테이트화 링거 주사액을 포함한다. 비수성 비경구 비히클은 식물성 기원의 고정유, 면실유, 옥수수유, 참깨유 및 땅콩유를 포함한다. 정균(bacteriostatic) 또는 정진균(fungistatic) 농도의 항미생물제가 페놀 또는 크레졸, 수은제(mercurial), 벤질 알코올, 클로로부탄올, 메틸 및 프로필 p 하이드록시벤조산 에스터, 티메로살(thimerosal), 벤즈알코늄 클로라이드 및 벤즈에토늄 클로라이드를 포함하는 다중 용량 용기로 포장된 비경구 제제에 첨가되어야 한다. 등장성제는 염화나트륨 및 덱스트로스를 포함한다. 완충제는 인산염 및 시트레이트를 포함한다. 항산화제는 중황산나트륨을 포함한다. 국소 마취제는 프로카인 염산염을 포함한다. 현탁제 및 분산제는 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 및 폴리바이닐피롤리돈을 포함한다. 유화제는 폴리솔베이트(Polysorbate) 80(TWEEN(등록상표) 80)을 포함한다. 금속 이온의 금속이온봉쇄제 또는 킬레이트제는 EDTA를 포함한다. 약제학적 담체는 또한 수 화성 비히클을 위해 에틸 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜을 포함하고, pH 조절을 위해 수산화나트륨, 염산, 시트르산 또는 락트산을 포함한다.

[2889] 약제학적 활성 화합물의 농도는 주사가 바람직한 약리학적 효과를 생성시키기 한 유효량을 제공하도록 조정된다. 정확한 용량은 당업계에 공지된 바와 같이 대상체 또는 동물의 연령, 체중 및 병태에 좌우된다.

[2890] 단위 용량 비경구 제제는 앰플, 바이알 또는 바늘이 있는 주사기로 포장된다. 비경구 투여용의 모든 제제는 당업계에 공지 및 실시 바와 같이 멸균되어야 한다.

[2891] 예시적으로, 활성 화합물을 함유하는 멸균 수용액의 정맥내 또는 동맥내 주입이 효과적인 투여 방식이다. 또 른 실시형태는 바람직한 약리학적 효과를 생성시키기 위해서 필요에 따라 주사되는 활성 물질을 함유하는 멸균 수성 또는 유성 용액 또는 현탁액이다.

[2892] 주사 가능한 것은 국지 및 전신 투여를 위해서 설계된다. 전형적으로, 치료적 유효 투여량은 치료되는 조직(들)이 활성 화합물을 적어도 약 0.1% w/w 내지 최대 약 90% w/w 또는 그 초과 예컨대, 1% w/w 초과의 농도로 함유하도록 제형화된다. 활성 성분은 한번에 투여될 수 있거나, 시간 간격을 두고 다수의 보다 적은 용량으로 나누어 투여될 수 있다. 정확한 투여량 및 치료 기간은 치료될 조직의 함수이고, 공지된 시험 프로토콜을 사용하여 실험적으로 결정될 수 있거나 생체내 또는 시험관내 시험 데이터로부터의 외삽에 의해 결정될 수 있는 것으로 이해된다. 농도 및 투여량 값은 또한 치료되는 개체의 연령에 따라 달라질 수 있음을 주목해야 한다. 임의의 특정 대상체의 경우에 특정 투여 요법은 개인의 요구 및 제형을 투여하거나 투여를 감독하는 사람의 전문적 판단에 따라 시간에 걸쳐 조정되어야 하고, 본 명세서에 언급된 농도 범위는 단지 예일 뿐이며 청구된 제형의 범주 또는 실시를 제한하려는 것이 아니라는 것이 추가로 이해된다.

[2893] 화합물은 미분된 형태 또는 다른 적합한 형태로 현탁될 수 있거나, 또는 가용성인 활성 제품을 생성하기 위해서 또는 전구약물을 생성하기 위해 유도체화될 수 있다. 생성된 혼합물의 형태는 의도된 투여 방식 및 선택된 담체 또는 비히클 중의 화합물의 용해도를 비롯한 다수의 인자에 좌우된다. 유효 농도는 병태의 증상을 완화시키기에 충분하고, 실험적으로 결정할 수 있다.

[2894] **동결건조된 분말**

[2895] 본 명세서에서 흥미로운 것은 또한 동결건조된 분말이며, 이것은 투여를 위해 용액, 에멀션 및 다른 혼합물로서 재구성될 수 있다. 이것은 또한 고체 또는 겔로서 재구성되거나 제형화될 수 있다.

[2896] 동결건조된 멸균 분말은 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 적합한 용매에 용해시킴으로써 제조된다. 용매는 안정성을 개선시키는 부형제, 또는 분말 또는 분말로부터 제조된 재구성된 용액의 다른 약리학적 성분을 함유할 수 있다. 사용될 수 있는 부형제는 덱스트로스, 솔비톨, 프룩토즈, 옥수수 시럽, 자일리톨, 글리세린, 글루코스, 수크로스 또는 다른 적합한 작용제를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 용매는 또한 완충제, 예를 들어, 시트레이트, 인산나트륨 또는 인산칼륨, 또는 대략 중성 pH인 당업자에게 공지된 다른 완충제를 함유할 수 있다. 용액의 후속 멸균 여과 다음의 당업자에게 공지된 표준 조건 하에서의 동결건조가 바람직한 제형을 제공한다. 일반적으로, 생성된 용액은 동결건조를 위해 바이알로 배분될 것이다. 각각의 바이알은 화합물의 단일 투여량(10 내지 1000㎎ 또는 100 내지 500㎎) 또는 다중 투여량을 함유할 것이다. 동결건조된 분말은 적합한 조건 하에서, 예컨대, 약 4℃ 내지 실온에서 저장될 수 있다.

[2897] 이러한 동결건조된 분말과 주사용수와 재구성은 비경구 투여에 사용되는 제형을 제공한다. 재구성의 경우, 약 1 내지 50mg, 5 내지 35mg 또는 약 9 내지 30mg의 동결건조된 분말이 멸균수 또는 다른 적합한 담체 1mℓ당 첨가된다. 정확한 양은 선택된 화합물에 좌우된다. 이러한 양은 실험적으로 결정될 수 있다.

[2898] **국소 투여**

[2899] 국소 혼합물은 국지 및 전신 투여를 위해 기재된 바와 같이 제조된다. 생성된 혼합물은 용액, 현탁액, 에멀션 등일 수 있고, 크림, 겔, 연고, 에멀션, 용액, 엘릭시르, 로션, 현탁액, 팅크제(tincture), 페이스트, 폼(foam), 에어로졸, 관류제(irrigation), 스프레이, 좌제, 붕대, 피부 패치 또는 국소 투여에 적합한 임의의 다른 제형일 수 있다.

[2900] 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 흡입에 의한 것과 같은 국소 적용을 위해서 에어로졸로 제형화될 수 있다(예를 들어, 염증성 질환, 특히 천식의 치료에 유용한 스테로이드의 전달을 위한 에어로졸을 기재하는 미국 특허 제4,044,126호, 제4,414,209호 및 제4,364,923호 참고). 호흡기로의 투여를 위한 이러한 제형은 에어로졸 또는 네블라이저용 용액의 형태이거나, 단독의 또는 락토스와 같은 불활성 담체와 조합된 흡입용 미분 분말로서 존재할 수 있다. 이러한 경우에, 제형의 입자는 50마이크론 미만 또는 10마이크론 미만의 직경을 가질 것이다.

[2901] 화합물은 국지 또는 국소 적용을 위해서, 예컨대, 피부, 점막, 예컨대, 눈으로의 국소 적용을 위해서 겔, 크림 및 로션 형태로, 그리고 눈으로의 적용 또는 낭내(intracisternal) 또는 척수내 적용을 위해 제형화될 수 있다. 국소 투여는 경피 전달용으로 및 또한 눈 또는 점막으로의 투여용으로, 또는 흡입 요법용으로 고려된다. 활성 화합물 단독 또는 다른 약제학적으로 허용 가능한 부형제와의 조합된 비강 용액이 또한 투여될 수 있다.

[2902] 이러한 용액, 특히 안과용으로 의도된 것은 적절한 염을 사용하여 pH 약 5 내지 7의 0.01% 내지 10% 등장성 용액으로서 제형화될 수 있다.

[2903] **다른 투여 경로를 위한 조성물**

[2904] 다른 투여 경로, 예컨대, 국소 적용, 경피 패치 및 직장 투여가 또한 본 명세서에서 고려된다.

[2905] 예를 들어, 직장 투여용의 약제학적 투여형은 전신 효과를 위한 직장 좌제, 캡슐 및 정제이다. 본 명세서에 사용되는 직장 좌제는 체온에서 용융되거나 연화되어 1종 이상의 약리학적 또는 치료적 활성 성분을 방출하는, 직장에 삽입되는 고체를 의미한다. 직장 좌제에서 사용되는 약제학적으로 허용 가능한 물질은 베이스(base) 또는 비히클 및 용융점을 상승시키기 위한 작용제이다. 베이스의 예는 코코아 버터((테오브로마 오일(theobroma oil)), 글리세린젤라틴, 카보왁스(폴리옥시에틸렌 글리콜), 및 지방산의 모노-, 다이- 및 트라이글리세리드의 적절한 혼합물을 포함한다. 다양한 베이스의 조합물이 사용될 수 있다. 좌제의 융점을 상승시키기 위한 작용제는 경랍(spermaceti) 및 왁스를 포함한다. 직장 좌제는 압착법 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 직장 좌제의 예시적인 중량은 약 2 내지 3g이다.

[2906] 직장 투여용 정제 및 캡슐은 경구 투여용 제형과 동일한 약제학적으로 허용 가능한 물질을 사용하여 동일한 방법으로 제조된다.

[2907] **지효성 조성물**

[2908] 본 명세서에 제공된 활성 성분은 당업자에게 널리 공지된 제어 방출 수단에 의해 또는 전달 장치에 의해 투여될 수 있다. 예는 하기 미국 특허에 기재된 것을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다: 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 및 4,008,719, 5,674,533, 5,059,595, 5,591,767, 5,120,548, 5,073,543, 5,639,476, 5,354,556, 5,639,480, 5,733,566, 5,739,108, 5,891,474, 5,922,356, 5,972,891, 5,980,945, 5,993,855, 6,045,830, 6,087,324, 6,113,943, 6,197,350, 6,248,363, 6,264,970, 6,267,981, 6,376,461,6,419,961, 6,589,548, 6,613,358, 6,699,500 및 6,740,634(이들 각각은 본 명세서에 참고로 포함됨). 이러한 투여형은 바람직한 방출 프로파일을 다양한 비율로 제공하기 위해, 예를 들어, 하이드로프로필메틸 셀룰로스, 다른 중합체 매트릭스, 겔, 투과성 막, 삼투압 시스템, 다층 코팅, 미립자, 리포솜, 미소구체 또는 이들의 조합물을 사용하여 1종 이상의 활성 성분을 서서히 방출하거나 제어 방출시키는 데 사용될 수 있다. 본 명세서에 기재된 것을 비롯하여 당업자에게 공지된 적합한 제어 방출형 제형이 본 명세서에 제공된 활성 성분과의 사용을 위해 용이하게 선택될 수 있다.

[2909] 모든 제어 방출형 약제학적 제품은 비제어형 대응품에 의해 달성되는 것보다 약물 요법을 개선시키려는 통상의 목표를 갖는다. 일 실시형태에서, 의학적 치료에서의 최적으로 설계된 제어 방출형 제제의 사용은 최단 시간 기

간에 병태를 치유하거나 제어하기 위해 사용되는 약물의 최소량을 특징으로 한다. 특정 실시형태에서, 제어 방출형 제형의 이점은 약물의 연장된 활성도, 감소된 투여 빈도 및 증가된 대상 순응도(compliance)를 포함한다. 또한, 제어 방출형 제형은 약물의 혈액 수준과 같은 작용 또는 다른 특징의 개시 시간에 영향을 미치는 데 사용될 수 있고, 이에 따라 부작용(예를 들어, 이상 반응)의 발생에 영향을 미칠 수 있다.

[2910] 대부분의 제어 방출형 제형은 초기에 바람직한 치료 효과를 신속히 초래하는 약물(활성 성분)의 양을 방출하고, 이러한 수준의 치료적 또는 예방적 효과를 연장된 시간 기간에 걸쳐 유지하기 위한 약물의 다른 양을 서서히 계속해서 방출하도록 설계된다. 이러한 일정한 수준의 약물을 신체 내에서 유지시키기 위해, 약물은 대사되고, 신체로부터 배출될 약물의 양을 대체할 속도로 투여형으로부터 방출되어야 한다. 활성 성분의 제어 방출은 pH, 온도, 효소, 물 또는 다른 생리적 조건을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 다양한 조건 또는 화합물에 의해 자극될 수 있다.

[2911] 특정 실시형태에서, 이러한 작용제는 정맥내 주입, 이식 가능한 삼투압 펌프, 경피 패치, 리포솜 또는 다른 투여 모드에 의해 투여될 수 있다. 일 실시형태에서, 펌프가 사용될 수 있다(문헌[Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald et al., Surgery 88:507 (1980); Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321:574 (1989)] 참고). 또 다른 실시형태에서, 중합체 물질이 사용될 수 있다. 추가의 또 다른 실시형태에서, 제어 방출 시스템은 치료 표적에 인접하게 놓일 수 있어서, 즉, 전신 용량의 일부만 필요할 수 있다(예를 들어, 문헌[Goodson, Medical Applications of Controlled Release, vol. 2, pp. 115-138 (1984)] 참고).

[2912] 일부 실시형태에서, 제어 방출 장치는 부적절한 면역 활성화 또는 종양 부위에 인접하게 대상체 내에 도입될 수 있다. 다른 제어 방출 시스템은 문헌[Langer (Science 249:1527-1533 (1990)]에 검토 논의되어 있다. 활성 성분은 고체 내부 매트릭스, 예를 들어, 폴리메틸 메타크릴레이트, 폴리부틸 메타크릴레이트, 가소화 또는 비가소화 폴리바이닐 클로라이드, 가소화 나일론, 가소화 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 천연 고무, 폴리아이소프렌, 폴리아이소부틸렌, 폴리부타디엔, 폴리에틸렌, 에틸렌-바이닐아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리다이메틸실록산, 실리콘 카보네이트 공중합체, 친수성 중합체, 예컨대, 아크릴산 및 메타크릴산의 에스테르의 하이드로겔, 콜라겐, 가교 폴리바이닐 알코올 및 가교된 부분적으로 가수분해된 폴리바이닐 아세테이트에 분산될 수 있고, 이것은 체액에 불용성인 외부 중합체 막, 예를 들어, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 에틸렌/프로필렌 공중합체, 에틸렌/에틸 아크릴레이트 공중합체, 에틸렌/바이닐 아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리다이메틸 실록산, 네오프렌 고무, 염화 폴리에틸렌, 폴리바이닐 클로라이드, 바이닐클로라이드와 바이닐 아세테이트, 바이닐리덴 클로라이드, 에틸렌 및 프로필렌과의 공중합체, 이오노머 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 부틸 고무 에피클로로하이드린 고무, 에틸렌/바이닐 알코올 공중합체, 에틸렌/바이닐 아세테이트/바이닐 알코올 삼원공중합체 및 에틸렌/바이닐옥시에탄올 공중합체로 둘러싸인다. 이어서 활성 성분은 방출 속도 제어 단계에서 외부 중합체 막을 통해 분산된다. 이러한 비경구 조성물에 함유된 활성 성분의 백분율은 이의 특정 성질 및 대상체의 요구에 상당히 좌우된다.

[2913] **표적화 제형**

[2914] 본 명세서에 제공된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 또한 리포솜-, 방출 적혈구- 및 항체-기반 전달 시스템을 포함하여 치료될 대상체의 신체의 특정 조직, 수용체, 또는 다른 영역에 표적화되도록 제형화될 수 있다. 다수의 이러한 표적화 방법은 당업자에게 널리 공지되어 있다. 모든 이러한 표적화 방법이 본 조성물에서의 사용을 위해 본 명세서에서 고려된다. 표적화 방법의 비제한적인 예에 대해서는 예를 들어, 미국 특허 6,316,652, 6,274,552, 6,271,359, 6,253,872, 6,139,865, 6,131,570, 6,120,751, 6,071,495, 6,060,082, 6,048,736, 6,039,975, 6,004,534, 5,985,307, 5,972,366, 5,900,252, 5,840,674, 5,759,542 및 5,709,874를 참고하기 바란다.

[2915] 일 실시형태에서, 항체-기반 전달 시스템은 예를 들어, 문헌[Hamilton GS, *Biologicals*, 2015 Sep., 43(5):318-32; Kim EG and Kim KM, *Biomol. Ther. (Seoul)*, 2015 Nov., 23(6):493-509; 및 Peters C and Brown S, Biosci. Rep., 2015 Jun 12, 35(4) pii: e00225](각각 본 명세서에 참고로 포함됨)에 기재된 바와 같은, 항체-약물 접합체(antibody-drug conjugate: "ADC")이다.

[2916] 일 실시형태에서, 종양 표적 리포솜과 같은 조직 표적 리포솜을 비롯한 리포솜 현탁액이 또한 약제학적으로 허용되는 담체로서 적합할 수 있다. 이들은 당업자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 리포솜 제형은 미국 특허 제4,522,811호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 간략하면, 플라스크 내부에서 난(egg) 포스파티딜 콜린 및 뇌 포스파티딜 세린(7:3 몰 비)을 건조시킴으로써 리포솜, 예컨대, 다중층 소포(multilamellar vesicles: MLV)이 형성될 수 있다. 2가 양이온이 결핍된 인산염 완충 염수(PBS) 중의 본 명세

서에 제공된 화합물의 용액을 첨가하고, 지방 막이 분산될 때까지 플라스크를 진탕한다. 비캡슐화된 화합물을 제거하기 위해 생성된 비히클을 세척하고, 원심분리에 의해 펠렛화한 다음, PBS에 재현탁시킨다.

[2917] **제조 물품**

[2918] 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 포장재, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(본 명세서에 개시된 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상 또는 진행의 치료, 예방 또는 개선을 위해서 사용됨) 및 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본 명세서에 개시된 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상 또는 진행의 치료, 예방 또는 개선을 위해서 사용되는 것을 나타내는 라벨을 포함하는 제조 물품으로서 포장될 수 있다.

[2919] 본 명세서에 제공된 제조 물품은 포장재를 포함한다. 약제학적 생성물의 포장에 사용되는 포장재는 당업자에거 널리 공지되어 있다(예를 들어, 미국 특허 5,323,907, 5,052,558 및 5,033,252 참고). 약제학적 포장재의 예는 블리스터 팩, 병, 튜브, 흡입기, 펌프, 백, 바이알, 용기, 주사기, 및 선택된 제형 및 의도된 투여 방식 및 치료에 적합한 임의의 포장재를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 본 명세서에 제공된 화합물 및 조성물의 다수의 제형이 고려된다.

[2920] 특정 실시형태에서, 본 명세서에는 또한 키트가 제공되는데, 이것은 의사가 사용하는 경우, 대상체에게 적절한 양의 활성 성분의 투여를 단순화할 수 있다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 키트는 용기 및 본 명세서에 제공된 화합물, 예컨대, 단일 거울상이성질체 또는 이의 부분입체이성질체의 혼합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물의 투여형을 포함한다.

[2921] 특정 실시형태에서, 키트는 본 명세서에 기재된 1종 이상의 다른 작용제(들)를 포함하는 용기 내의 본 명세서에 제공된 화합물, 예컨대, 단일 거울상이성질체 또는 이의 부분입체이성질체의 혼합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물의 투여형을 포함하는 용기를 포함한다.

[2922] 본 명세서에 제공된 키트는 활성 성분을 투여하는 데 사용되는 장치를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 장치의 예는 주사기, 무바늘 주사기 드립 백, 패치 및 흡입기를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 본 명세서에 제공된 키트는 또한 활성 성분의 투여를 위한 콘돔을 포함할 수 있다.

[2923] 본 명세서에 제공된 키트는 1종 이상의 활성 성분을 투여하는 데 사용될 수 있는 약제학적으로 허용 가능한 비히클을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 활성 성분 비경구 투여를 위해서 재구성되어야 하는 고체 형태로 제공되는 경우, 키트는 활성 성분이 용해되어 비경구 투여에 적합한 무미립자 멸균 용액을 형성할 수 있는 적합한 비히클의 밀폐된 용기를 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 비히클의 예는 하기를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다: 수성 비히클, 예컨대, 비제한적으로, 주사용수 USP, 염화나트륨 주사액, 링거액, 덱스트로스 주사액, 덱스트로스 및 염화나트륨 주사액, 락테이트화 링커 주사액; 수-혼화성 비히클, 예컨대, 비제한적으로, 에틸 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜; 및 비수성 비히클, 예컨대, 비제한적으로, 옥수수유, 면실유, 땅콩유, 참기름, 에틸 올레에이트, 아이소프로필 미리스테이트 및 벤질 벤조에이트.

[2924] **7. 투여**

[2925] 본 명세서에 제공된 화합물 및 약제학적 조성물은 하기에 기재된 바와 같은 특정 치료적 또는 예방적 유효량, 특정 시간 간격, 특정 투여형 및 특정 투여량 투여 방법으로 투여될 수 있다.

[2926] 특정 실시형태에서, 화합물의 치료적 또는 예방적 유효량은 약 0.005 내지 약 1,000mg/일, 약 0.01 내지 약 500 mg/일, 약 0.01 내지 약 250mg/일, 약 0.01 내지 약 100mg/일, 약 0.1 내지 약 100mg/일, 약 0.5 내지 약 100 mg/일, 약 1 내지 약 100mg/일, 약 0.01 내지 약 50mg/일, 약 0.1 내지 약 50mg/일, 약 0.5 내지 약 50mg/일, 약 1 내지 약 50mg/일, 약 0.02 내지 약 25mg/일, 약 0.05 내지 약 10mg/일, 약 0.05 내지 약 5mg/일, 약 0.1 내지 약 5mg/일 또는 약 0.5 내지 약 5mg/일이다.

[2927] 특정 실시형태에서, 치료적 또는 예방적 유효량은 약 0.1, 약 0.2, 약 0.5, 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 15, 약 20, 약 25, 약 30, 약 40, 약 45, 약 50, 약 60, 약 70, 약 80, 약 90, 약 100 또는 약 150mg/일이다.

[2928] 일 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 병태에 대한 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체의 제안된 1일 용량 범위는 1일당 약 0.5mg 내지 약 50mg의 범위이며, 일 실시형태에서 1일 1회 단일 용량으로 또는 하루 종일에 걸쳐서 분할된 용량으로 제공된다. 일부 실시형태에서, 투여량은 약 1mg 내지 약 50mg/일 범위이다. 다른 실시형태에서, 투여량은 약 0.5 내지 약 5mg/일 범위이다. 구체적인 1일 용량은 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5,

6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 또는 50mg/일을 포함한다.

[2929] 구체적인 실시형태에서, 제안된 시작 투여량은 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25 또는 50mg/일일 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 제안된 시작 투여량은 0.5, 1, 2, 3, 4 또는 5mg/일일 수 있다. 용량은 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 및 50mg/일까지 증가될 수 있다. 구체적인 실시형태에서, 화합물은 약 25mg/일의 양으로 투여될 수 있다. 특정 실시형태에서, 화합물은 약 10mg/일의 양으로 투여될 수 있다. 특정 실시형태에서, 화합물은 약 5mg/일의 양으로 투여될 수 있다. 특정 실시형태에서, 화합물은 약 4mg/일의 양으로 투여될 수 있다. 특정 실시형태에서, 화합물은 약 3mg/일의 양으로 투여될 수 있다.

[2930] 특정 실시형태에서, 치료적 또는 예방적 유효량은 약 0.001 내지 약 100mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 50mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 25mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 10mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 9mg/kg/일, 0.01 내지 약 8mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 7mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 6mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 5mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 4 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 3mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 2mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 1mg/kg/일 또는 약 0.01 내지 약 0.05mg/kg/일이다.

[2931] 투여 용량은 mg/kg/일 이외의 단위로 표현될 수 있다. 예를 들어, 비경구 투여를 위한 용량은 mg/㎡/일로 표현될 수 있다. 당업자라면 대상체의 키 또는 체중 또는 이들 둘 다를 고려하여 용량을mg/kg/일에서mg/㎡/일로 전환하는 방법을 용이하게 알 것이다(www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm 참고). 예를 들어, 65kg인 인간의 경우 1mg/kg/일의 용량은 대략적으로 38mg/㎡/일과 동일하다.

[2932] 특정 실시형태에서, 투여되는 화합물의 양은 정상 상태에서 약 0.001 내지 약 500μM, 약 0.002 내지 약 200μM, 약 0.005 내지 약 100μM, 약 0.01 내지 약 50μM, 약 1 내지 약 50μM, 약 0.02 내지 약 25μM, 약 0.05 내지 약 20μM, 약 0.1 내지 약 20μM, 약 0.5 내지 약 20μM 또는 약 1 내지 약 20μM의 범위의 화합물 혈장 농도를 제공하기에 충분하다.

[2933] 다른 실시형태에서, 투여되는 화합물의 양은 정상 상태에서 약 5 내지 약 100nM, 약 5 내지 약 50nM, 약 10 내지 약 100nM, 약 10 내지 약 50nM 또는 약 50 내지 약 100nM의 범위의 화합물 혈장 농도를 제공하기에 충분하다.

[2934] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "정상 상태에서의 혈장 농도"는 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체의 투여 기간 후에 도달되는 농도이다. 정상 상태에 도달하면, 화합물의 혈장 농도의 시간 의존적인 곡선에서 최소한의 피크 및 최저점이 나타난다.

[2935] 특정 실시형태에서, 투여되는 화합물의 양은 약 0.001 내지 약 500μM, 약 0.002 내지 약 200μM, 약 0.005 내지 약 100μM, 약 0.01 내지 약 50μM, 약 1 내지 약 50μM, 약 0.02 내지 약 25μM, 약 0.05 내지 약 20μM, 약 0.1 내지 약 20μM, 약 0.5 내지 약 20μM 또는 약 1 내지 약 20μM의 범위의 화합물의 최대 혈장 농도(피크 농도)를 제공하기에 충분하다.

[2936] 특정 실시형태에서, 투여되는 화합물의 양은 약 0.001 내지 약 500μM, 약 0.002 내지 약 200μM, 약 0.005 내지 약 100μM, 약 0.01 내지 약 50μM, 약 1 내지 약 50μM, 약 0.01 내지 약 25μM, 약 0.01 내지 약 20μM, 약 0.02 내지 약 20μM, 약 0.02 내지 약 20μM, 또는 약 0.01 내지 약 20μM의 범위의 화합물의 최소 혈장 농도(최저 농도)를 제공하기에 충분하다.

[2937] 특정 실시형태에서, 투여되는 화합물의 양은 약 100 내지 약 100,000ng*hr/㎖, 약 1,000 내지 약 50,000ng*hr/㎖, 약 5,000 내지 약 25,000ng*hr/㎖ 또는 약 5,000 내지 약 10,000ng*hr/㎖의 화합물의 곡선 하 면적(AUC)을 제공하기에 충분하다.

[2938] 본 명세서에 제공된 방법은 대상체의 연령과 무관하게 환자를 치료하는 방법을 포함하지만, 일부 질환 또는 장애는 특정 연령 군에 보다 일반적이다.

[2939] 치료될 질환 및 대상체의 병태에 따라, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 경구, 비경구(예를 들어, 근육내, 복강내, 정맥내, CIV, 낭내 주사 또는 주입, 피하 주사, 또는 이식물), 흡입, 비강, 질, 직장, 설하, 또는 국소(예를 들어, 경피 또는 국부) 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 단독으로 또는 각각의 투여 경로에 적절한 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 담체, 아주반트 및 비히클과 함께 적절한 투여 단위로 제형화될 수 있다.

[2940] 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 경구로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 본

명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 비경구로 투여된다. 추가의 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 정맥내로 투여된다.

[2941] 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 단일 용량, 예를 들어, 단일 볼러스 주사(bolus injection)로서 또는 경구 정제 또는 환제로서; 또는 일정 시간에 걸쳐서, 예컨대, 일정 시간에 걸쳐서 연속 주입으로 또는 일정 시간에 걸쳐서 분할된 볼러스 용량으로 전달될 수 있다. 화합물은 필요에 따라서, 예를 들어 대상체가 안정적인 질환 또는 퇴행을 경험에 할 때까지, 또는 대상체가 질환 진행 또는 허용되지 않는 독성을 경험할 때까지 반복 투여될 수 있다. 예를 들어, 고형 종양의 경우 안정적인 질환은 일반적으로 측정 가능한 병변의 수직 직경이 최후 측정치로부터 25% 이상 증가하지 않았다는 것을 의미한다(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Guidelines, Journal of the National Cancer Institute 92(3): 205 216 (2000)). 안정적인 질환 또는 이의 부재는 당업계에 공지된 방법, 예컨대, 환자 증상의 평가, 검진, X선, CAT, PET, 또는 MRI 스캔을 사용하여 영상화한 종양의 시각화 및 다른 일반적으로 허용되는 평가 양식에 의해 결정된다.

[2942] 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 1일 1회(QD) 투여되거나, 1일 수 회의 투여, 예컨대, 1일 2회(BID), 1일 3회(TID), 및 1일 4회(QID)로 분할될 수 있다. 또한, 투여는 연속적(즉, 연속해서 매일 또는 날마다), 간헐적, 예를 들어 주기적(즉, 수 일, 수 주 또는 수 개월의 휴약기 포함)일 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "매일"은 치료 화합물, 예컨대, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체가, 예를 들어 일정 기간 동안 날마다 1회 또는 1회 초과로 투여된다는 것을 의미하도록 의도된다. 용어 "연속적"이란 치료 화합물, 예컨대, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체가 적어도 10일 내지 52주의 연속된 기간 동안 매일 투여된다는 것을 의미하도록 의도된다. 용어 "간헐적" 또는 "간헐적으로"는 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 규칙적인 또는 불규칙적인 간격으로 중단하고 시작하는 것을 의미하도록 의도된다. 예를 들어, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체의 간헐적 투여는 1주에 1 내지 6일 동안 투여하는 것, 주기적으로 투여하는 것(예를 들어, 연속해서 2 내지 8주 동안 매일 투여한 후에, 최대 1주 동안의 투여하지 않는 휴약기를 가짐), 또는 격일로 투여하는 것이다. 용어 "주기"는 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 치료 화합물, 예컨대, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체가 매일 또는 연속적으로 투여되지만, 휴약기가 있다는 것을 의미하도록 의도된다. 일부 이러한 실시형태에서, 투여는 2 내지 6일 동안 1일 1회, 그 다음 5 내지 7일 동안 투여하지 않는 휴약기가 있다.

[2943] 일부 실시형태에서, 투여 빈도는 대략 매일 투여 내지 대략 매달 투여의 범위이다. 특정 실시형태에서, 투여는 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회, 2일에 1회, 주 2회, 매주 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 또는 4주마다 1회이다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 1일 1회 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 1일 2회 투여된다. 추가의 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 1일 3회 투여된다. 추가의 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 1일 4회 투여된다.

[2944] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 1일 내지 6개월, 1주 내지 3개월, 1주 내지 4주, 1주 내지 3주, 또는 1주 내지 2주 동안 1일 1회 투여된다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 1주, 2주, 3주, 또는 4주 동안 1일 1회 투여된다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 4일 동안 1일 1회 투여된다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 5일 동안 1일 1회 투여된다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 6일 동안 1일 1회 투여된다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 1주 동안 1일 1회 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 2주 동안 1일 1회 투여된다. 추가의 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 3주 동안 1일 1회 투여된다. 추가로 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 4주 동안 1일 1회 투여된다.

[2945] **제2 활성제와의 병용 요법**

[2946] 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 또한 본 암, 염증성 질환, 신경발달질환, 또는 섬유증 질환의 치료 및/또는 예방에 유용한 다른 치료제와 조합될 수 있거나, 또는 그와 조합하여 사용될 수 있다.

[2947] 일 실시형태에서, 본 명세서에는 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체를 1종 이상의 제2 활성제와 조합하여, 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 암, 염증성 질환, 신경발달질환 및 섬유증 질환의 치료, 예방 또는 관리 방법이 제공된다.

[2948] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 본 명세서에서 사용된 용어 "조합하여"란 1종 초과의 요법(예를 들어, 1종

이상의 예방제 및/또는 치료제)의 사용을 포함한다. 그러나, 용어 "조합하여"를 사용하는 것은 요법(예를 들어, 예방제 및/또는 치료제)이 질환 또는 장애를 갖는 대상체에게 투여되는 순서를 제한하지 않는다. 제1 요법(예를 들어, 예방제 또는 치료제, 예컨대, 본 명세서에서 제공된 화합물, 예를 들어, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체)은 제2 요법(예를 들어, 예방제 또는 치료제)의 투여 전에(예를 들어, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주, 또는 12주 전에), 그와 동시에, 또는 그 후에(예를 들어, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주, 또는 12주 후에) 대상체에 투여될 수 있다. 삼중 요법 또한 본 명세서에서 고려된다.

[2949] 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체 및 1종 이상의 제2 활성제를 대상체에게 투여하는 것은 동일한 또는 상이한 투여 경로에 의해 동시에 또는 순차적으로 발생할 수 있다. 특정 활성제를 위해 사용되는 특정 투여 경로의 적합성은 활성제 자체(예를 들어, 혈류로 들어가기 전에 분해 없이 경구 투여될 수 있는지의 여부) 및 치료될 질환 또는 장애에 따라 좌우될 것이다.

[2950] 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체의 투여 경로는 제2 요법의 투여 경로와 독립적이다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 경구로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 정맥내로 투여된다. 따라서, 이러한 실시형태에 따라서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 경구 또는 정맥내 투여되고, 제2 요법은 경구로, 비경구로, 복강내로, 정맥내로, 동맥내로, 경피로, 설하로, 근육내로, 직장으로, 협측을 통해, 비강내로, 리포좀에 의해, 흡입을 통해, 질로, 안내로, 카테터 또는 스텐트에 의한 국부 전달을 통해, 피하로, 지방내로, 관절내로, 척추강내로, 또는 서방형 투여형으로 투여된다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체 및 제2 요법은 동일한 투여 방식에 의해, 경구로 또는 IV로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체이 어느 하나의 투여 방식으로, 예를 들어 IV로 투여되고, 반면에 제2 작용제는 또 다른 투여 방식으로, 예를 들어 경구로 투여된다.

[2951] 일 실시형태에서, 제2 활성제는 약 1 내지 약 1000mg, 약 5 내지 약 500mg, 약 10 내지 약 350mg 또는 약 50 내지 약 200mg의 양으로 1일 1회 또는 2회 정맥내로 또는 피하로 투여된다. 제2 활성제의 구체적인 양은 사용되는 특정 작용제, 치료 또는 관리될 질환의 유형, 질환의 중증도 및 병기, 및 본 명세서에서 제공된 화합물 또는 이의 유도체 및 대상체에게 함께 투여되는 선택적인 추가 활성제의 양에 좌우될 것이다.

[2952] 하나 이상의 제2 활성 성분 또는 작용제는 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에서 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체와 함께 사용될 수 있다. 제2 활성제는 거대 분자(예를 들어, 단백질) 또는 소분자(예를 들어, 합성 무기, 유기금속 또는 유기 분자)일 수 있다.

[2953] 거대 분자 활성제의 예는 조혈 성장 인자, 사이토카인, 및 단클론성 및 다클론성 항체, 특히 암 항원에 대한 치료 항체가 포함되지만 이들로 제한되지 않는다. 전형적인 거대 분자 활성제는 생물 분자, 예컨대, 자연 발생 또는 합성 또는 재조합 단백질이다.

[2954] 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 종래의 요법의 사용 전에, 사용 동안 또는 사용 후에, 단독으로 또는 제2 활성제와 조합하여 경구로 매일 약 0.1 내지 약 150mg, 약 1 내지 약 25mg 또는 약 2 내지 약 10mg의 범위의 양으로 투여될 수 있다.

[2955] **실시예**

[2956] 하기 실시예는 예시를 위해서 제공되며, 본 개시내용을 제한하지 않는다.

[2957] **실시예 1**

[2958] **<u>모델링을 위한 컴퓨터 절차</u>**

[2959] 이러한 작업에 사용되는 단백질 구조는 RCSB PDB로부터 획득하였다(www.rcsb.org).

[2960] 이러한 구조는 Molecular Operating Environment 소프트웨어(MOE)에서 입수 가능한 일련의 구조 제조 툴을 사용하여 모델링을 위해서 제조되었다. MOE는 Chemical Computing Group에 의해서 허가된 최신 분자 모델링 패키지이다(Molecular Operating Environment (MOE), 2016.08; Chemical Computing Group Inc., 1010 Sherbrooke St. West, Suite #910, Montreal, QC, Canada, H3A 2R7, 2016). 그것은 약제학적 산업에서 광범위하게 사용되어 다양한 컴퓨터-보조 약물 설계 활동을 수행한다. 구체적으로, 각각의 구조를 원자 및 쇄 파괴에 대해서 조사하였다. 가능한 경우, 이것을 불완전한 잔기를 모델링하거나 캡핑함으로써 수정하였다. 리간드를 또한 평가하여

정확한 구조 및 결합 차수를 보장하였다. 모든 적정 가능한 잔기 및 리간드를 Protonate3D(Labute, P.; Protonate3D: Assignment of Ionization States and Hydrogen Coordinates to Macromolecular Structures; Proteins 75 (2008) 187-205)에 적용하여 pH 7에서 가장 가능한 양성자화를 결정하였다. 마지막으로, 리간드 주위의 환경은 불량한 분자간 접촉을 제거하고 리간드에 대한 변형 에너지를 감소시키기 위해서 구속된 최적화에 적용하였다.

[2961] 관심대상 화합물을 MOE에서 입수 가능한 모든 다양한 방법을 사용하여 적절한 결합 부위에서 모델링하였다. 모든 경우에 리간드는 부위에 도킹되어야 했다. 도킹은, 리간드가 관심대상 단백질 결합 부위 내에 정합하고, 그 가능성을 점수화할 수 있는 모든 가능한 방식을 조사하기 위한 자동화 접근법이다. 이러한 점수화된 구조를 사용하여 최상의 전체 단백질-리간드 복합체 구조를 제안하였다. 다른 에너제틱 또는 구조 평가를 사용하여 도킹된 구조를 추가로 평가할 수 있다. 다수의 경우에, 본 발명자들은 또한 결합에 대한 물 분자의 위치 및 기여를 계산하였다. 3D-RISM 계산법(Luchko, T., Gurasov, S., Roe, D.R., Simmerling, C., Case, D.A., Tuszynski, J., Kovalenko, A.; Three-Dimensional Molecular Theory of Solvation Coupled with Molecular Dynamics in Amber; J. Chem. Theory Comput. 6 (2010) 607-624)에 기초한 이러한 분석법은 추정상 리간드의 적절한 치환과 함께 사용될 수 있는 단백질 내에서의 물 매개된 상호작용 및 새로운 가능한 결합 부위를 이해하는 데 매우 도움이 될 수 있다.

[2962] 합성을 수행하기 전에 컴퓨터 모델링을 구축하는 능력은 약물 발견의 속도 및 성공을 개선시키기 위한 강력한 툴이다(Merz, Kenneth M.; Ringe, Dagmar; Reynolds, Charles H., Editors, Drug design: ligand and structure based approaches, Cambridge University Press, 2010.).

[2963] 도면에 나타낸 도킹 모델은 리간드 내의 임의의 원자로부터 2.5옹스트롬 이내에 근접한 임의의 원자를 갖는 잔기를 포함한다. 또한, 특이적 상호작용(즉, 수소 결합)을 갖는 리간드로부터 대략 2.5옹스트롬 이내의 잔기가 포함되며, 이것은 2D 상호작용 맵에 강조되어 있다.

[2964] **도 1**은 GDP의 결정 구조와 KRas, PDB 코드: 4epr에 의해서 결정된 바와 같은 KRas의 GTP 결합 부위에 결합된 GDP를 도시한 도면. 특이적 상호작용을 갖는 리간드의 2.5옹스트롬 이내 또는 리간드로부터 대략 2.5옹스트롬 이내의 KRas 잔기는 Gly13, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Val29, Asp30, Asn116, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 및 Lys147이다.

[2965] **도 2**는 본 명세서에 개시된 화합물과 KRas 결정 구조 PDB 코드: 4epr의 분자 모델링을 통해서 결정된 바와 같은 KRas의 GTP 결합 부위의 구아노신 결합 영역에 결합한 본 명세서에 개시된 화합물을 도시한 도면. 특이적 상호작용을 갖는 리간드의 2.5옹스트롬 이내 또는 리간드로부터 대략 2.5옹스트롬 이내의 KRas 잔기는 Ala18, Asp30, Pro34, Lys117, Asp119, Leu120, Ala146 및 Lys147이다.

[2966] **도 3**은 본 명세서에 개시된 화합물과 KRas 결정 구조 PDB 코드: 4epr의 분자 모델링을 통해서 결정된 바와 같은 KRas의 GTP 결합 부위의 글속 영역에 결합한 본 명세서에 개시된 화합물을 도시한 도면. 특이적 상호작용을 갖는 리간드의 2.5옹스트롬 이내 또는 리간드로부터 대략 2.5옹스트롬 이내의 KRas 잔기는 Asp12, Gly13, Ala18, Pro34, Asp119, Leu120, Lys147 및 Mg202이다.

[2967] **도 4**는 본 명세서에 개시된 화합물과 KRas 결정 구조 PDB 코드: 3gft의 분자 모델링을 통해서 결정된 바와 같은 KRas의 GTP 결합 부위 내의 대안적인 Tyr32 입체배좌의 구아노신 결합 부위에 결합한 본 명세서에 개시된 화합물을 도시한 도면. 리간드의 특이적 상호작용을 갖는 2.5옹스트롬 이내 또는 리간드로부터 대략 2.5옹스트롬 이내의 KRas 잔기는 Gly15, Ser17, Ala18, Phe28, Asp30, Tyr32, Asp119, Ala146 및 Lys147이다.

[2968] **도 5**는 본 명세서에 개시된 화합물과 KRas 결정 구조 PDB 코드: 3gft의 분자 모델링을 통해서 결정된 바와 같은 KRAS의 GTP 결합 부위 내의 대안적인 Tyr32 입체배좌 "Tyr 입체배좌"의 금속 영역에 결합한 본 명세서에 개시된 화합물을 도시한 도면. 리간드의 특이적 상호작용을 갖는 2.5옹스트롬 이내 또는 리간드로부터 대략 2.5옹스트롬 이내의 KRas 잔기는 Gly13, Gly15, Ser17, Ala18, Tyr32, Asp33, Lys117, Lys147 및 Mg202이다.

[2969] **도 6**은 본 명세서에 개시된 화합물과 KRas 결정 구조 PDB 코드: 4epr의 분자 모델링을 통해서 결정된 바와 같은 KRas의 GTP 결합 부위의 구아노신 결합 부위에 결합한 본 명세서에 개시된 화합물을 도시한 도면. 리간드의 특이적 상호작용을 갖는 2.5옹스트롬 이내 또는 리간드로부터 대략 2.5옹스트롬 이내의 KRas 잔기는 Gly15, Phe28, Asn116, Asp119, Leu120 및 Lys147이다.

[2970] **도 7**은 본 명세서에 개시된 화합물과 KRAS 결정 구조 PDB 코드: 4epr의 분자 모델링을 통해서 결정된 바와 같은 KRas의 GTP 결합 부위의 글속 영역에 결합한 본 명세서에 개시된 화합물을 도시한 도면. 리간드의 특이적 상호

작용을 갖는 2.5옹스트롬 이내 또는 리간드로부터 대략 2.5옹스트롬 이내의 KRas 잔기는 Asp12, Gly13, Ala18, Pro34 및 Mg202이다.

[2971] **도 8**은 본 명세서에 개시된 화합물과 KRas 결정 구조 PDB 코드: 3gft의 분자 모델링을 통해서 결정된 바와 같은 KRas의 GTP 결합 부위 내의 대안적인 Tyr32 입체배좌의 구아노신 결합 부위에 결합한 본 명세서에 개시된 화합물을 도시한 도면. 리간드의 특이적 상호작용을 갖는 2.5옹스트롬 이내 또는 리간드로부터 대략 2.5옹스트롬 이내의 KRas 잔기는 Gly15, Tyr32, Lys117, Asp119, Ala146 및 Lys147이다.

[2972] **도 9**는 본 명세서에 개시된 화합물과 KRas 결정 구조 PDB 코드: 3gft의 분자 모델링을 통해서 결정된 바와 같은 KRas의 GTP 결합 부위 내의 대안적인 Tyr32 입체배좌의 금속 영역에 결합한 본 명세서에 개시된 화합물을 도시한 도면. 리간드의 특이적 상호작용을 갖는 2.5옹스트롬 이내 또는 리간드로부터 대략 2.5옹스트롬 이내의 KRas 잔기는 Gly13, Gly15, Ser17, Ala18, Asp30, Tyr32, Asp33 및 Mg 202이다.

[2973] **도 10**은 본 명세서에 개시된 화합물과 KRas 결정 구조 PDB 코드: 3gft의 분자 모델링을 통해서 결정된 바와 같은 KRas의 GTP 결합 부위 내의 대안적인 Tyr32 입체배좌의 금속 영역에 결합한 본 명세서에 개시된 화합물을 도시한 도면. 리간드의 특이적 상호작용을 갖는 2.5옹스트롬 이내 또는 리간드로부터 대략 2.5옹스트롬 이내의 KRas 잔기는 Ala11, Gly12, Lys16, Ser17, Tyr32, Thr35, Lys36, Lys117, Asp119 및 Mg 202이다.

[2974] **도 11**은 본 명세서에 개시된 화합물과 KRas 결정 구조 PDB 코드: 3gft의 분자 모델링을 통해서 결정된 바와 같은 KRas의 GTP 결합 부위 내의 대안적인 Tyr32 입체배좌의 금속 영역에 결합한 본 명세서에 개시된 화합물을 도시한 도면. 리간드의 특이적 상호작용을 갖는 2.5옹스트롬 이내 또는 리간드로부터 대략 2.5옹스트롬 이내의 KRas 잔기는 Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Phe28, Val29, Glu31, Thr35, Gly60, Lys117, Leu120 및 Mg 202이다.

[2975] **도 12**는 본 명세서에 개시된 화합물과 KRas 결정 구조 PDB 코드: 3gft의 분자 모델링을 통해서 결정된 바와 같은 KRas의 GTP 결합 부위 내의 대안적인 Tyr32 입체배좌의 금속 영역에 결합한 본 명세서에 개시된 화합물을 도시한 도면. 리간드의 특이적 상호작용을 갖는 2.5옹스트롬 이내 또는 리간드로부터 대략 2.5옹스트롬 이내의 KRas 잔기는 Ala11, Gly12, Gly15, Ser17, Ala18, Val29, Tyr32, Asp33, Thr35 및 Mg 202이다.

[2976] **도 13**은 본 명세서에 개시된 화합물과 Rac-1 결정 구조 PDB 코드: 2p2l의 분자 모델링을 통해서 결정된 바와 같은 Rac-1의 GTP 결합 부위의 금속 영역에 결합한 본 명세서에 개시된 화합물을 도시한 도면. 리간드의 특이적 상호작용을 갖는 2.5옹스트롬 이내 또는 리간드로부터 대략 2.5옹스트롬 이내의 Rac-1 잔기는 Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Lys116, Asp118, Leu119 및 Mg 202이다.

[2977] **도 14**는 본 명세서에 개시된 화합물과 Rac-1 결정 구조 PDB 코드: 2p2l의 분자 모델링을 통해서 결정된 바와 같은 Rac-1의 GTP 결합 부위의 금속 영역에 결합한 본 명세서에 개시된 화합물을 도시한 도면. 리간드의 특이적 상호작용을 갖는 2.5옹스트롬 이내 또는 리간드로부터 대략 2.5옹스트롬 이내의 Rac-1 잔기는 Gly12, Ala13, Thr17, Ile33, Pro34, Val36, Ala59 및 Mg 202이다.

[2978] **도 15**는 본 명세서에 개시된 화합물과 Rac-1 결정 구조 PDB 코드: 2p2l의 분자 모델링을 통해서 결정된 바와 같은 Rac-1의 GTP 결합 부위의 금속 영역에 결합한 본 명세서에 개시된 화합물을 도시한 도면. 리간드의 특이적 상호작용을 갖는 2.5옹스트롬 이내 또는 리간드로부터 대략 2.5옹스트롬 이내의 Rac-1 잔기는 Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Thr115, Cys157, Ala159 및 Mg 202이다.

[2979] **도 16**은 본 명세서에 개시된 화합물과 Rho-A 결정 구조 PDB 코드: 5hpy의 분자 모델링을 통해서 결정된 바와 같은 Rho-A의 GTP 결합 부위의 금속 영역에 결합한 본 명세서에 개시된 화합물을 도시한 도면. 리간드의 특이적 상호작용을 갖는 2.5옹스트롬 이내 또는 리간드로부터 대략 2.5옹스트롬 이내의 Rho-A 잔기는 Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Phe30, Pro31, Val35, Lys118, Asp120 및 Mg 202이다.

[2980] **도 17**은 본 명세서에 개시된 화합물과 Rho-A 결정 구조 PDB 코드: 5hpy의 분자 모델링을 통해서 결정된 바와 같은 Rho-A의 GTP 결합 부위의 금속 영역에 결합한 본 명세서에 개시된 화합물을 도시한 도면. 리간드의 특이적 상호작용을 갖는 2.5옹스트롬 이내 또는 리간드로부터 대략 2.5옹스트롬 이내의 Rho-A 잔기는 Gly14, Ala15, Lys18, Thr19, Cys20, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37 및 Mg 202이다.

[2981] **도 18**은 본 명세서에 개시된 화합물과 Rho-A 결정 구조 PDB 코드: 5hpy의 분자 모델링을 통해서 결정된 바와 같은 Rho-A의 GTP 결합 부위의 금속 영역에 결합한 본 명세서에 개시된 화합물을 도시한 도면. 리간드의 특이적 상호작용을 갖는 2.5옹스트롬 이내 또는 리간드로부터 대략 2.5옹스트롬 이내의 Rho-A 잔기는 Gly17, Thr19,

Phe30, Tyr34, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Lys162 및 Mg 202이다.

[2982] 실시예 2

[2983] MAPK 세포-기반 인산화 검정을 위한 프로토콜

[2984] 세포주: 종양-유래된 췌장암 세포주 PANC-1를 ATCC로부터 구입하였고, ATCC 권고사항에 따라서 유지시켰다.

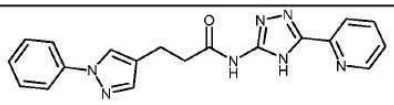
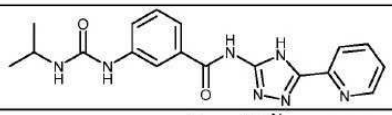
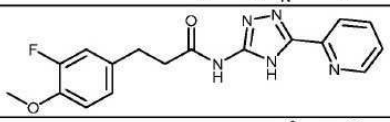
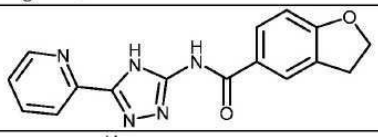
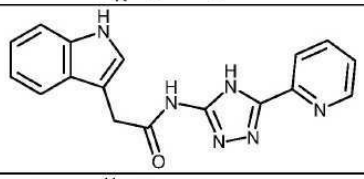
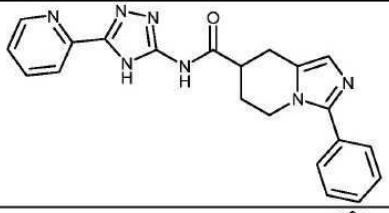
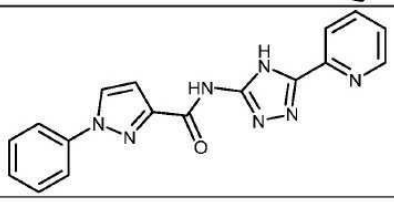
[2985] 방법: 세포를 7500개 세포/웰 밀도로 96-웰 플레이트에 플레이팅하고, 밤새 굶기고, 시험될 소분자를 0.3% DMSO를 사용하여 30μM의 최종 농도로 세포에 첨가하고, 6시간 동안 37℃에서 인큐베이션시켰다. IC_{50} 값 결정을 위해서, 화합물의 연속 희석물을 동일한 조건 하에서 세포에 첨가하였다. 다음으로, 세포를 1.5ng/mℓ EGF로 15min 동안 자극하고, 그 다음 PBS 중의 4% 폼알데하이드로 rt에서 20min 동안 세포를 고정시켰다. MAPK의 인산화 수준을 세포-직접 ELISA에 의해서 결정하였다.

[2986] 세포-직접 ELISA: 각각의 웰에 대해서, 세포를 PBS-Triton 0.1%로 침투시키고, PBS-Triton 0.1% 중의 H_2O_2 0.6%로 켄칭시키고, 항-포스포-MAPK 항체(R&D 시스템즈사), 그 다음 HRP-접합된 이차 항체(잭슨 이뮤노리서치사(Jackson Immunoresearch), 미국 펜실베니아주 웨스트 그로브 소재)로 프로빙하였다. 그 다음, 용액 50μM의 형광 기질 AmpliFlu Red(시그마사(Sigma))를 첨가하고, rt에서 20min 동안 인큐베이션시켰다. 인큐베이션 시간 후에, 마이크로플레이트 판독기(AF2200; 에펜도르프사(Eppendorf, Inc.), 독일 함브르크 소재) 상에서 595nm에서 형광을 측정하였다.

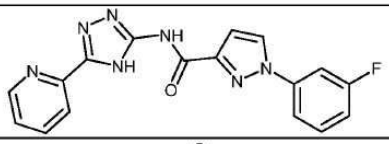
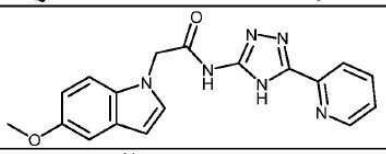
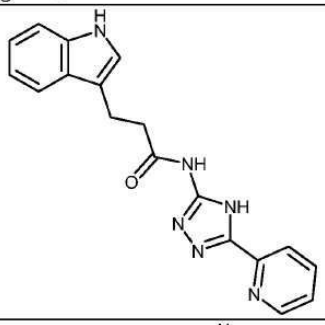
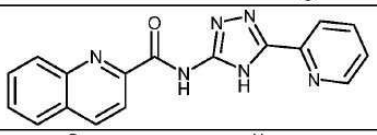
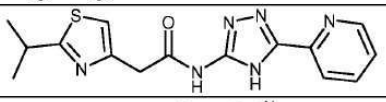
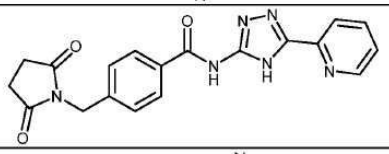
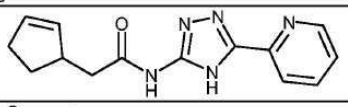
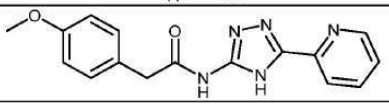
[2987] 표 4는 상기에 기재된 세포 검정에서 시험된 선택된 화합물에 대한 저해율 데이터를 나타낸다.

표 4

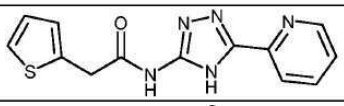
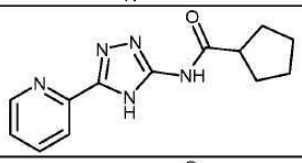
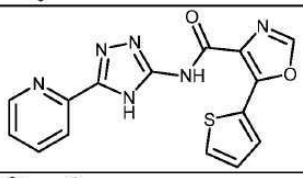
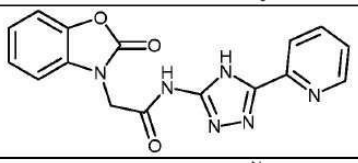
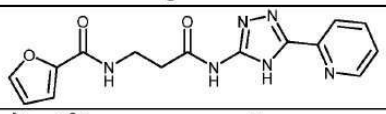
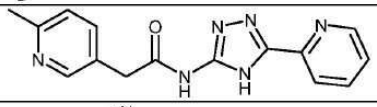
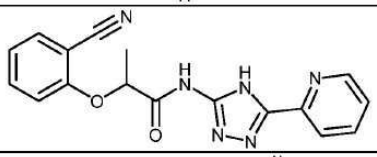
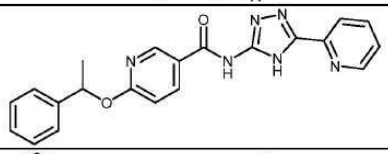
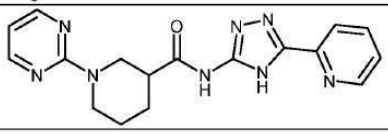
PANC-1 췌장암 세포주에서 30 μM에서의 MAPK 인산화의 저해율 % 및 선택된 IC_{50} 데이터

화합물	PANC-1	IC_{50} (μM)
	B	
	A	
	C	
	A	
	C	
	A	
	A	

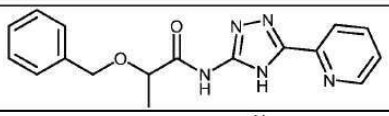
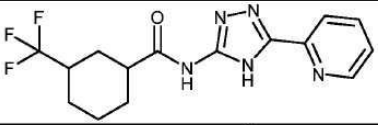
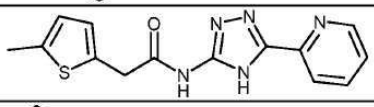
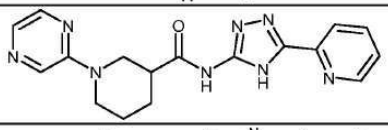
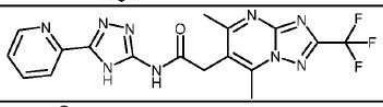
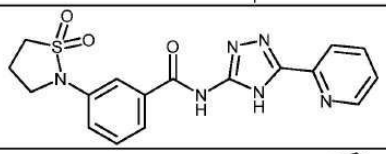
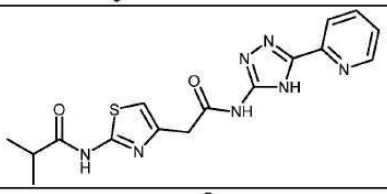
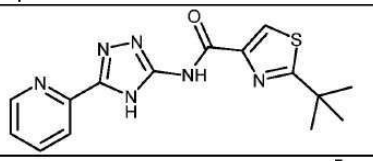
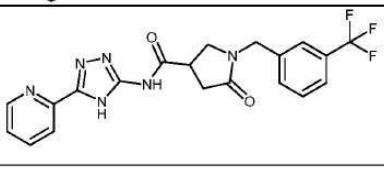
[2988]

	A	
	A	
	B	
	A	
	A	
	A	
	A	
	A	

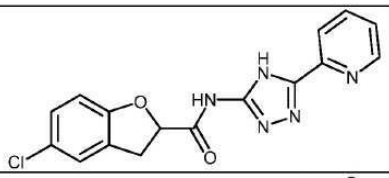
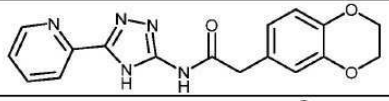
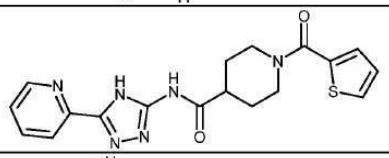
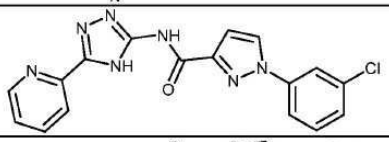
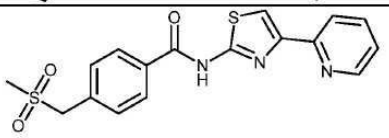
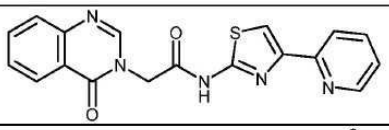
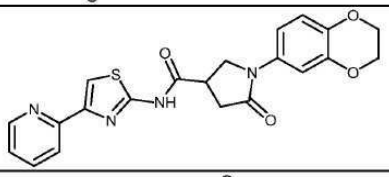
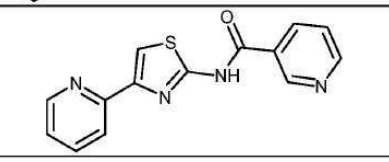
[2989]

	B	
	A	
	B	
	A	
	A	
	A	
	C	
	B	
	A	

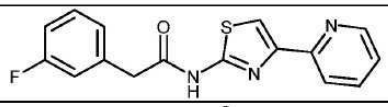
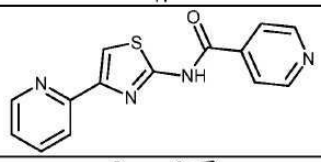
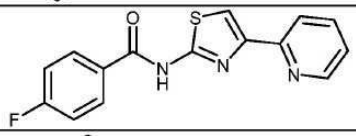
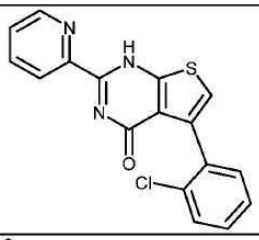
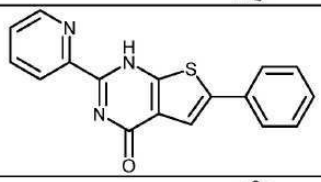
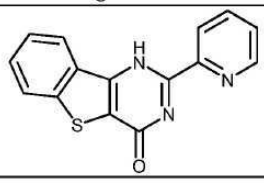
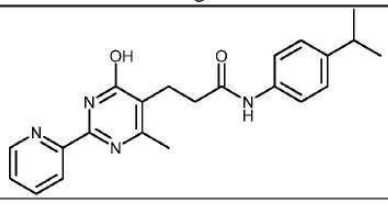
[2990]

	A	
	C	
	A	
	A	
	A	
	A	
	A	
	A	
	B	

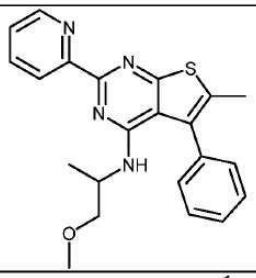
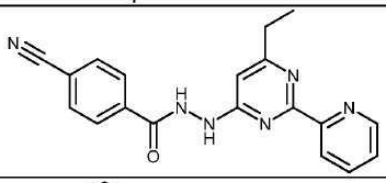
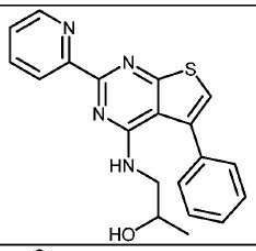
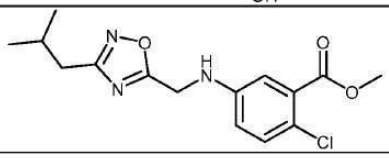
[2991]

	A	
	A	
	A	
	B	
	A	
	A	
	B	
	A	

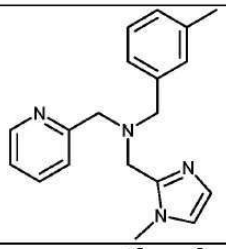
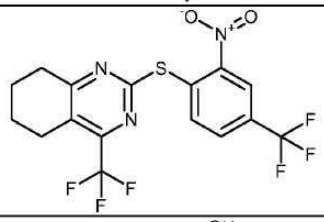
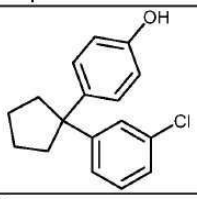
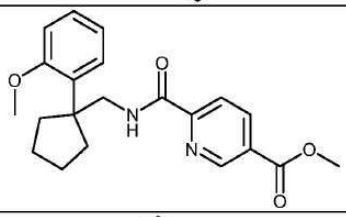
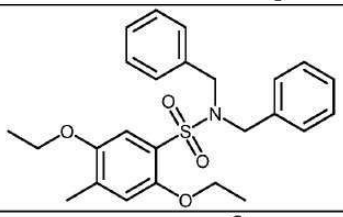
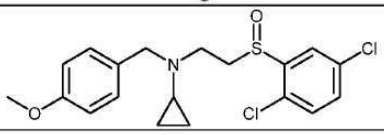
[2992]

	A	
	B	
	A	
	B	
	B	
	D	
	A	

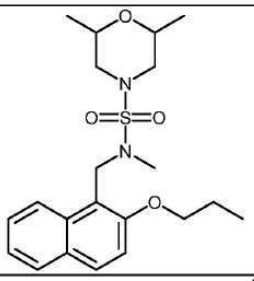
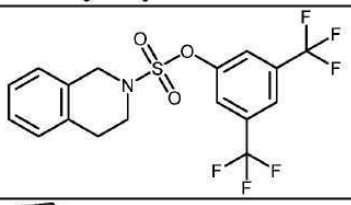
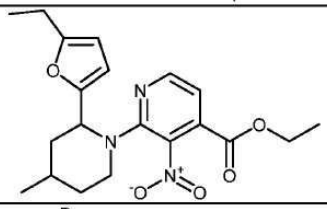
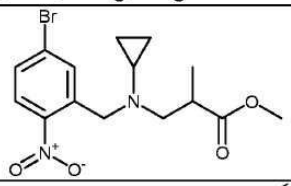
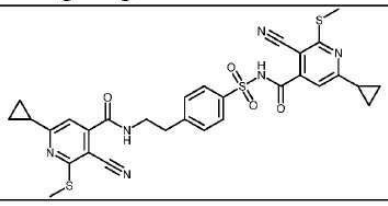
[2993]

	D	F
	D	G
	B	
	A	
	A	

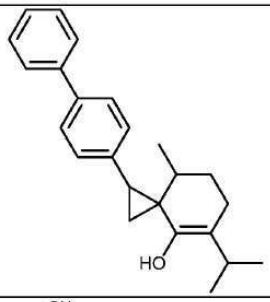
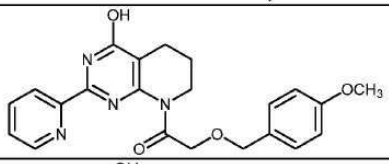
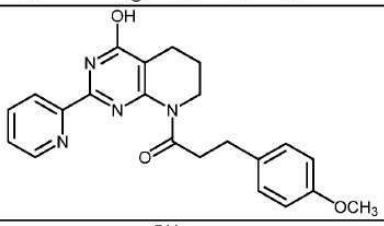
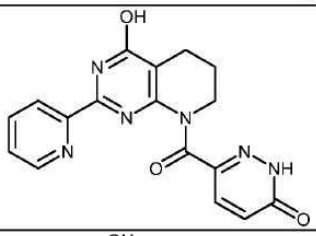
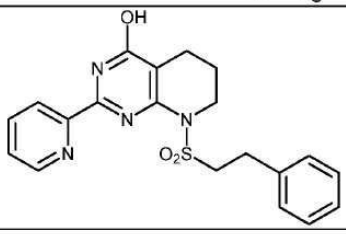
[2994]

	B	
	A	
	D	
	A	
	A	
	B	

[2995]

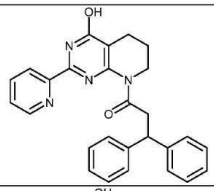
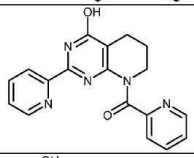
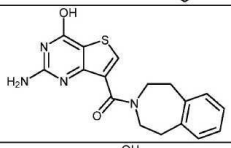
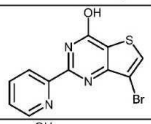
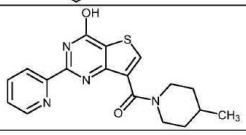
	A	
	A	
	B	
	A	
	D	

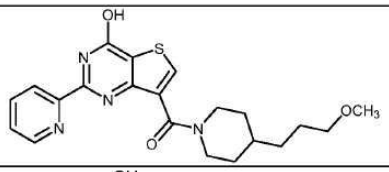
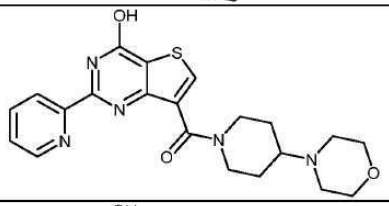
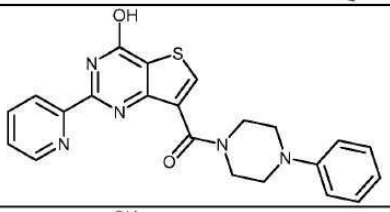
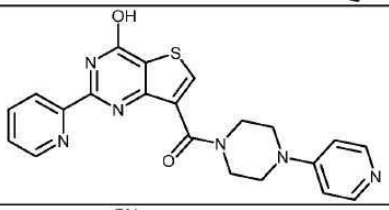
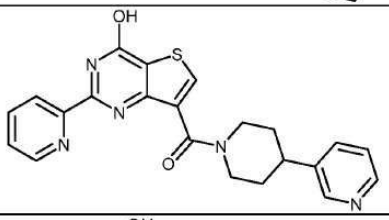
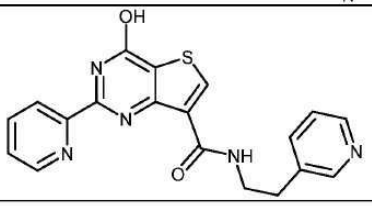
[2996]

	A	
	A	
	B	
	A	
	B	

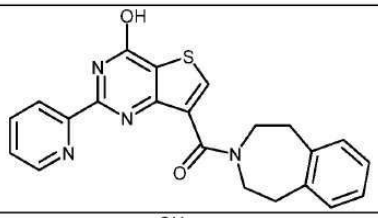
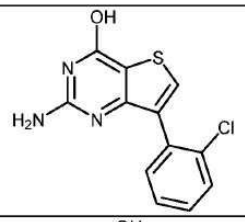
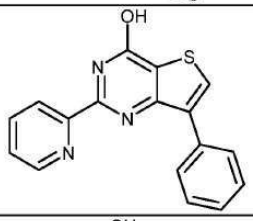
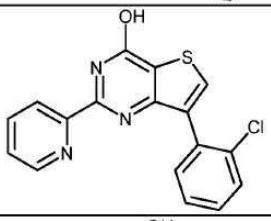
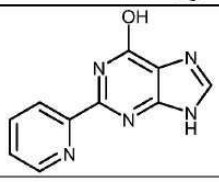
[2997]

[2998]

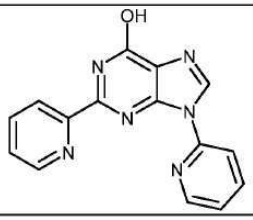
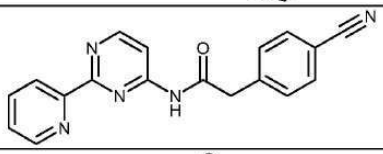
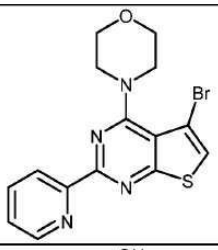
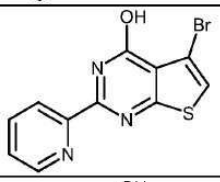
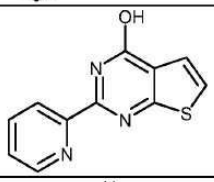
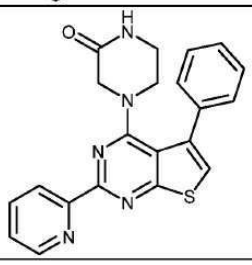
	A	
	A	
	A	
	D	G
	A	

	A	
	A	
	D	G
	B	
	A	
	A	

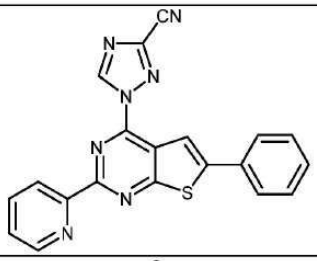
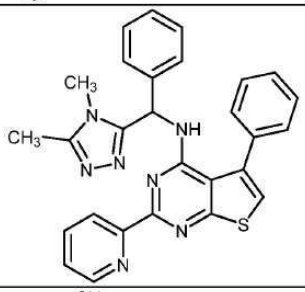
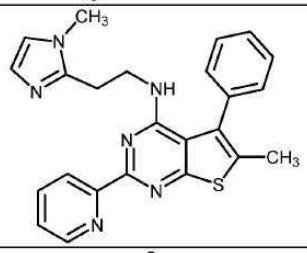
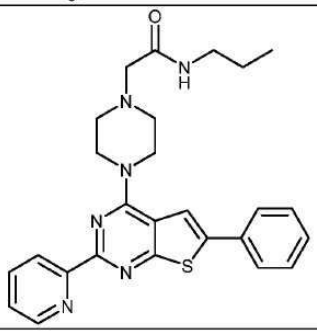
[2999]

	B	
	A	
	D	H
	D	H
	A	

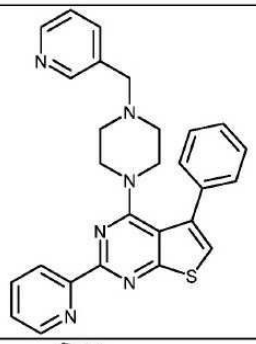
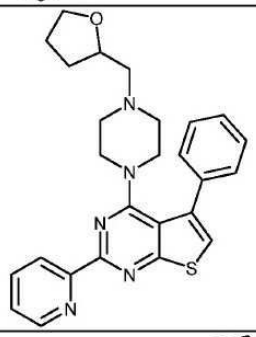
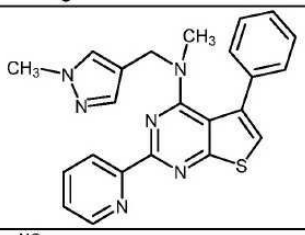
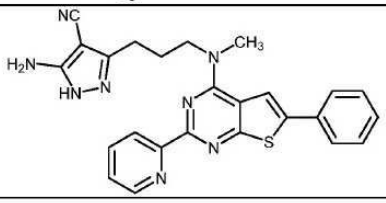
[3000]

	A	
	A	
	A	
	D	G
	A	F
	A	

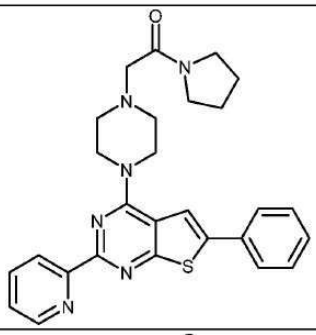
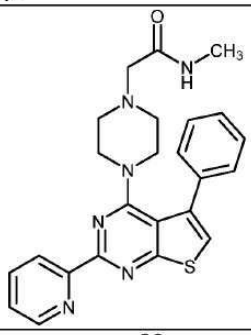
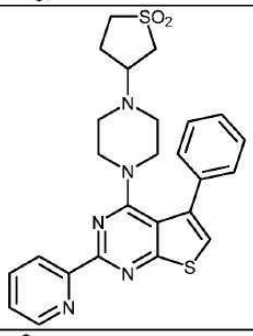
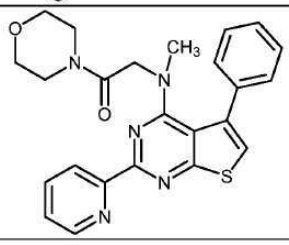
[3001]

	D	G
	C	
	A	
	D	

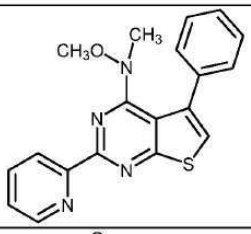
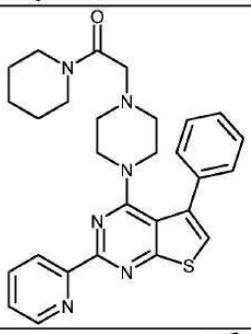
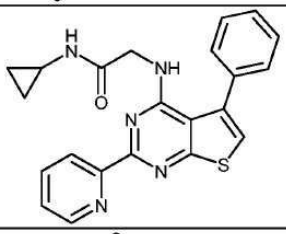
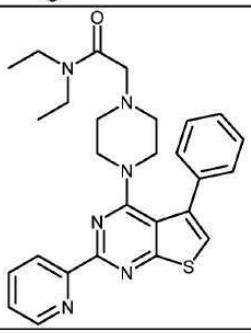
[3002]

	A	
	A	
	B	
	B	

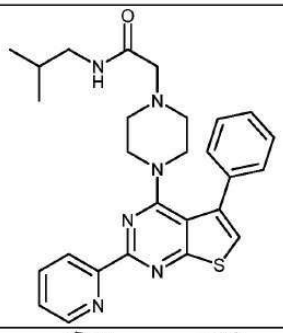
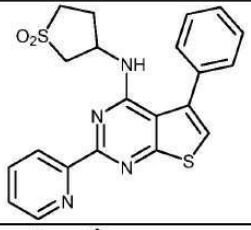
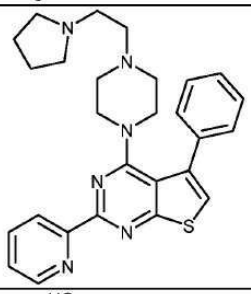
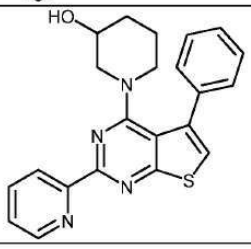
[3003]

	D	G
	A	
	A	
	A	

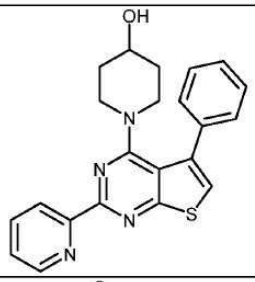
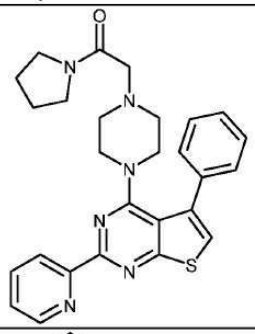
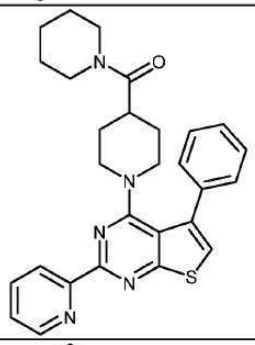
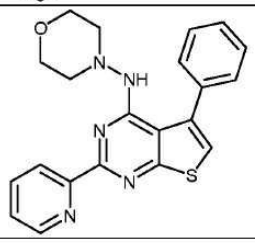
[3004]

	B	
	B	
	B	
	B	

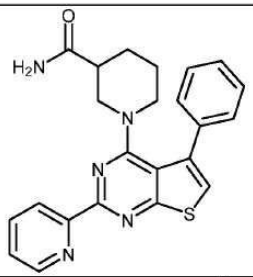
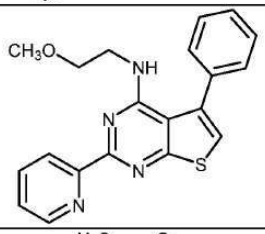
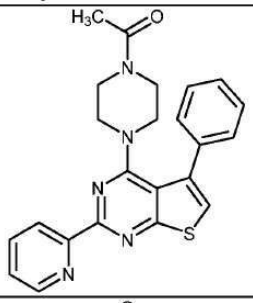
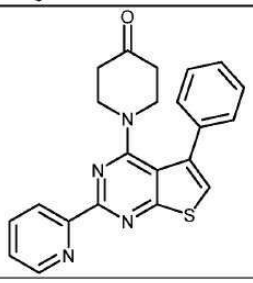
[3005]

	A	
	A	
	D	
	C	

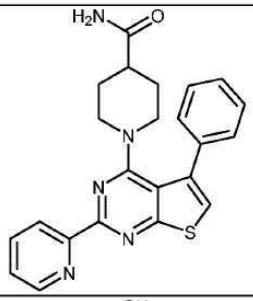
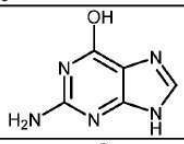
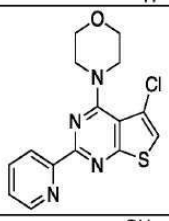
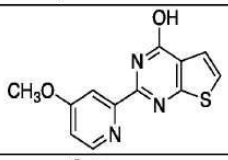
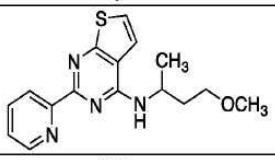
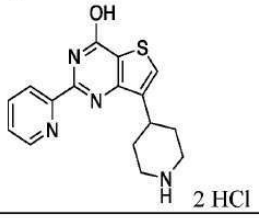
[3006]

	A	
	A	
	A	
	A	

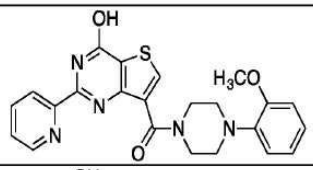
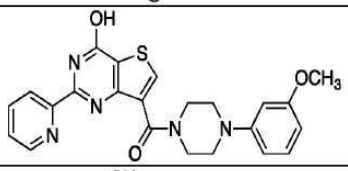
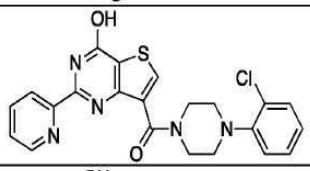
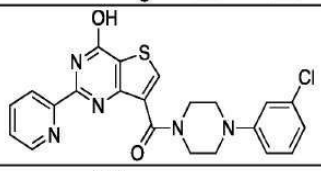
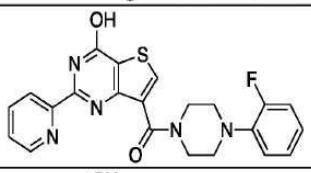
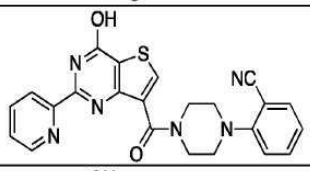
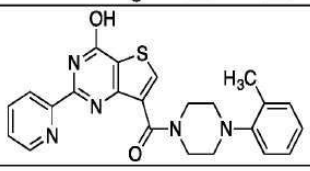
[3007]

	A	
	D	
	B	
	B	

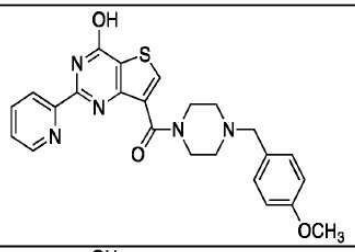
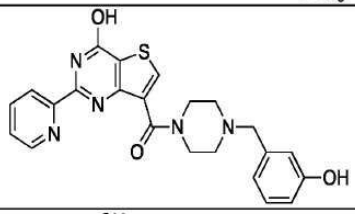
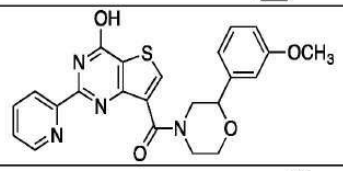
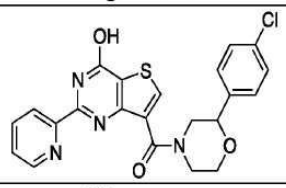
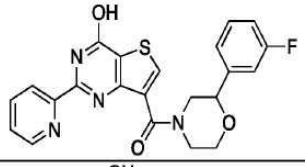
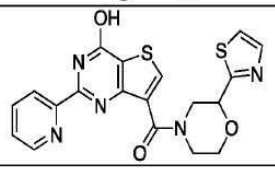
[3008]

	A	
	A	
	A	
	C	E
	B	
 2 HCl	A	

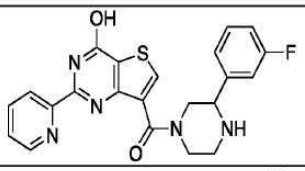
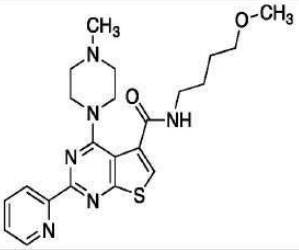
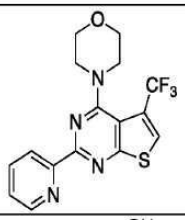
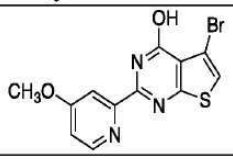
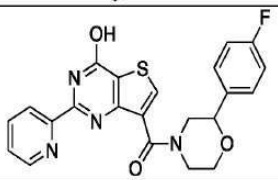
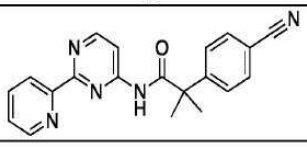
[3009]

	A	
	D	E
	A	
	B	
	A	
	A	
	B	E

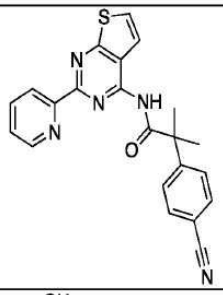
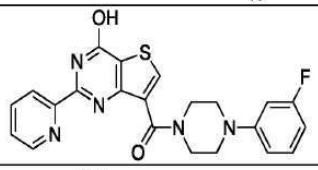
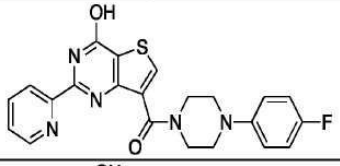
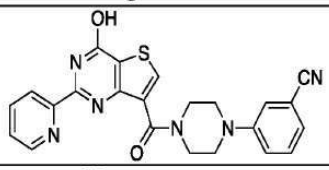
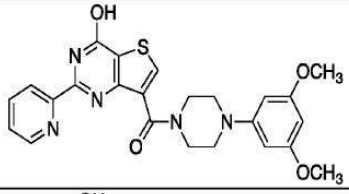
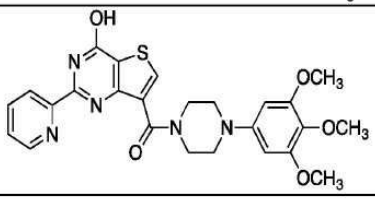
[3010]

	A	
	C	E
	A	
	A	
	A	E
	B	E

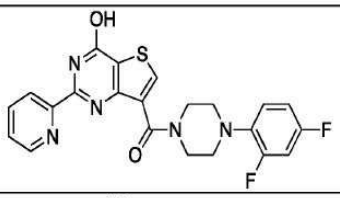
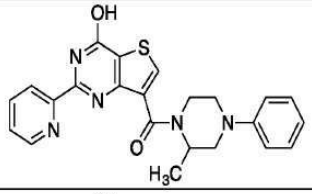
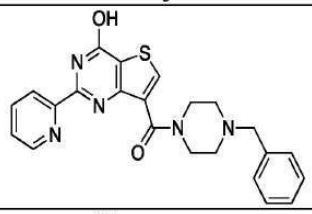
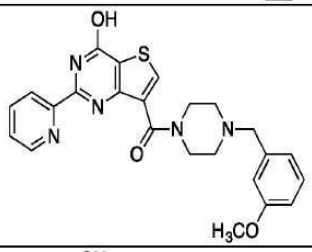
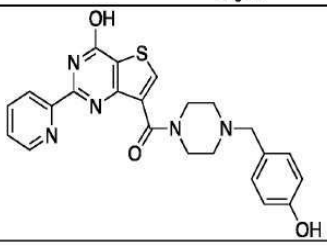
[3011]

	A	
	A	
	A	
	D	G
	A	
	B	

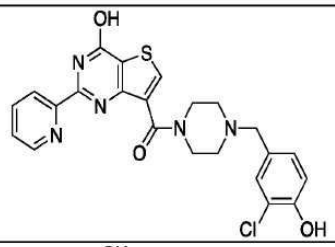
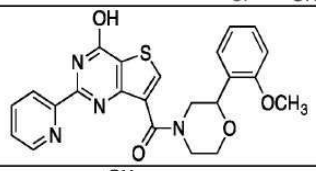
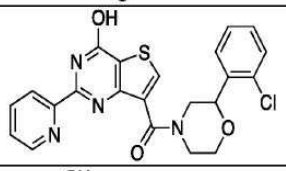
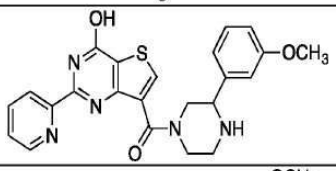
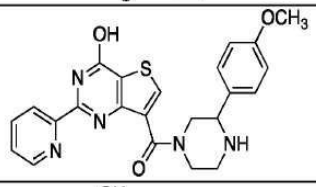
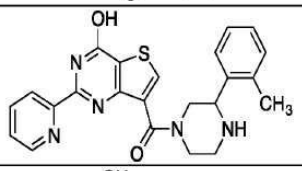
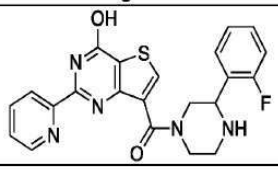
[3012]

	A	
	A	
	A	
	A	
	A	
	A	

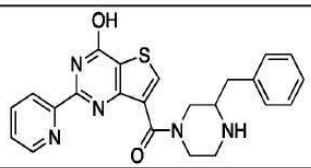
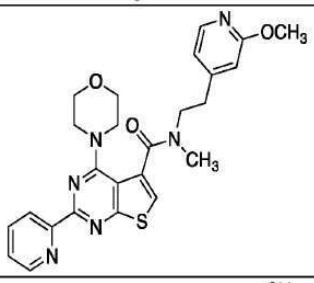
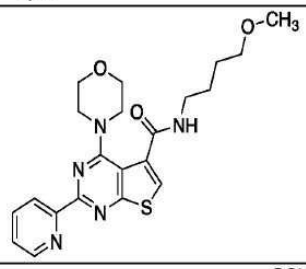
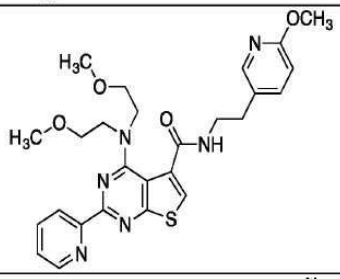
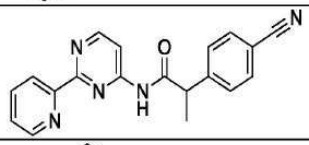
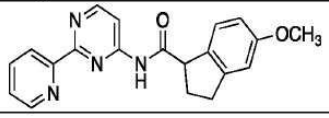
[3013]

	A	
	C	E
	A	
	B	
	B	

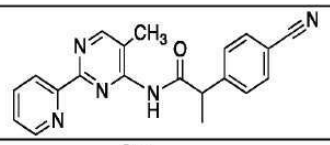
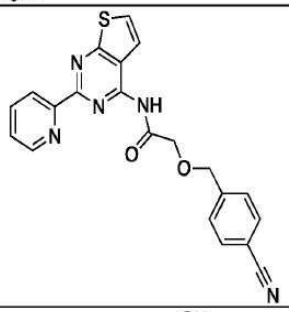
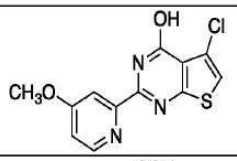
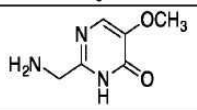
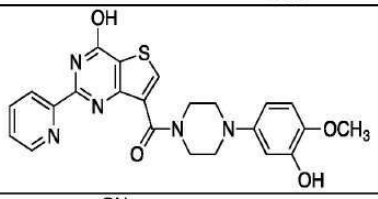
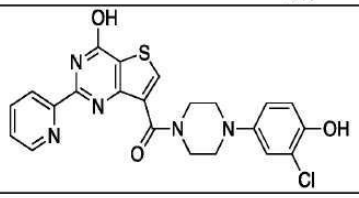
[3014]

	B	
	A	
	A	
	A	
	B	
	A	
	A	

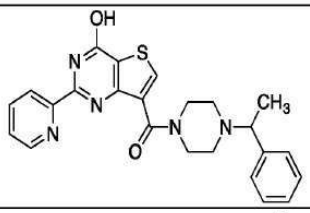
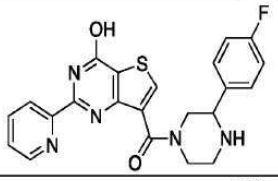
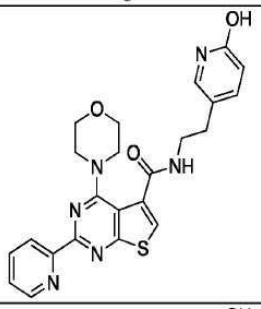
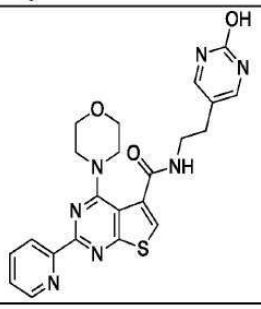
[3015]

	A	
	A	
	A	
	A	
	A	
	A	

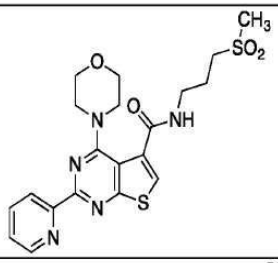
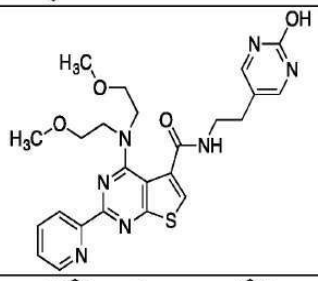
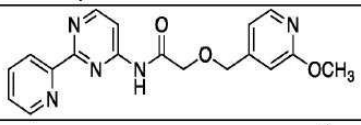
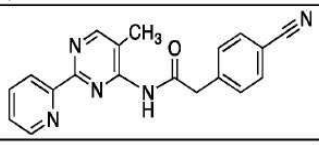
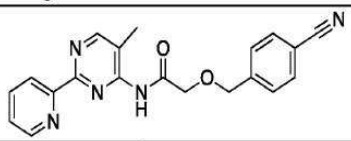
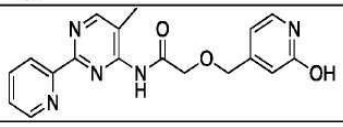
[3016]

	A	
	A	
	A	
 HCl	A	
	A	
	A	

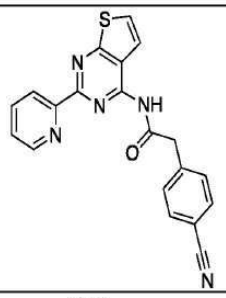
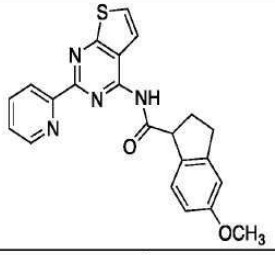
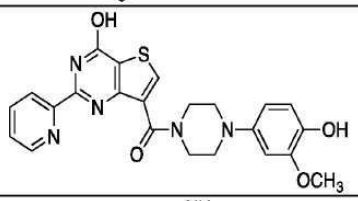
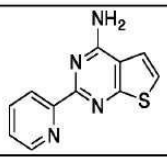
[3017]

	A	
	A	
	A	
	B	

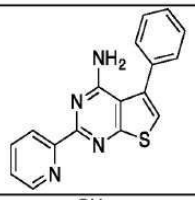
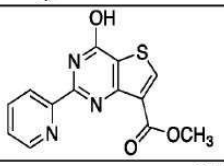
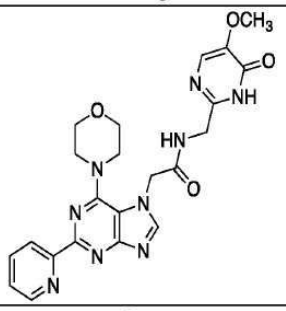
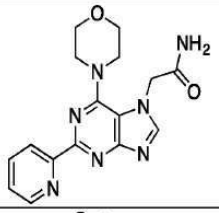
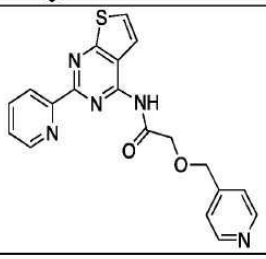
[3018]

	B	
	B	
	B	
	C	
	A	
	B	

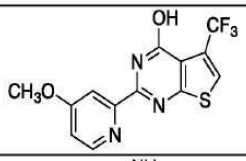
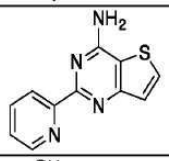
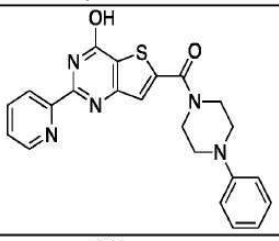
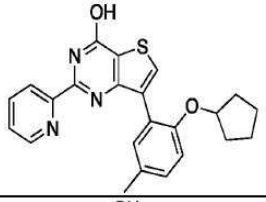
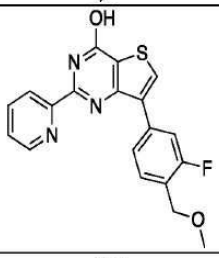
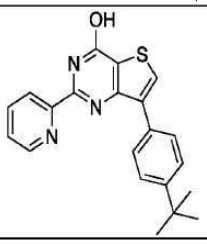
[3019]

	D	
	A	
	A	
	B	
	A	

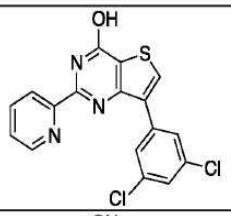
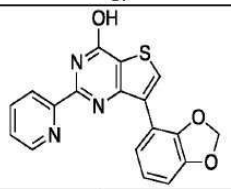
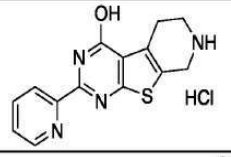
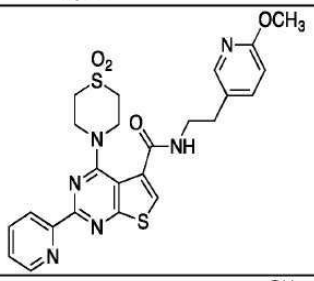
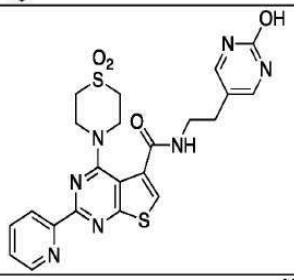
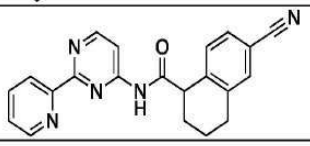
[3020]

	A	
	B	
	A	
	A	
	A*	

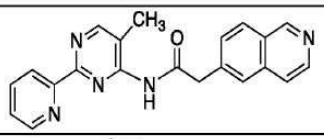
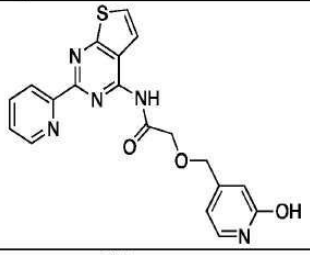
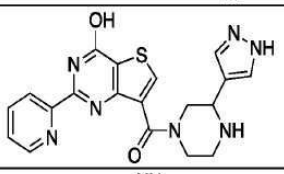
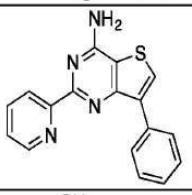
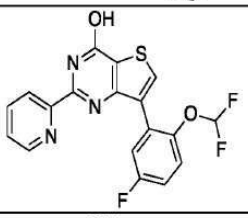
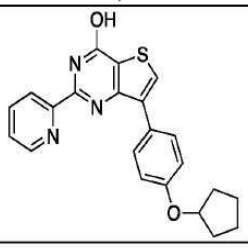
[3021]

	A*	
	A*	
	A*	
	B*	
	D*	G
	D*	G

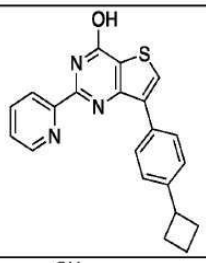
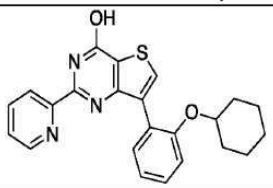
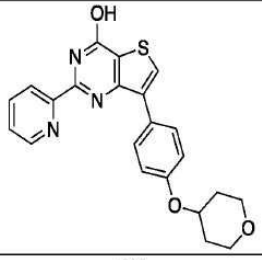
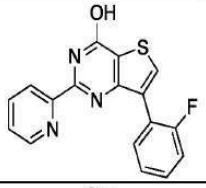
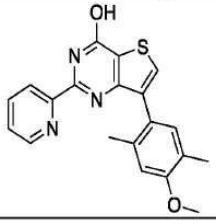
[3022]

	A*	E
	D*	H
	B*	
	A*	
	A*	
	A*	

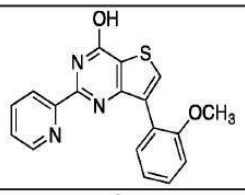
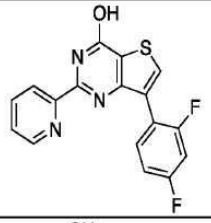
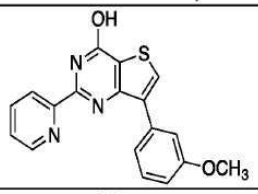
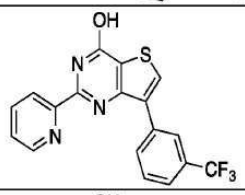
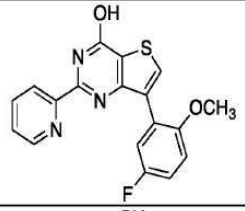
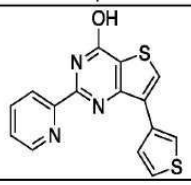
[3023]

	B*	
	A*	
	B*	
	B*	
	A*	
	B*	

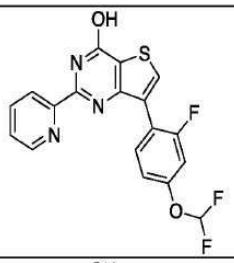
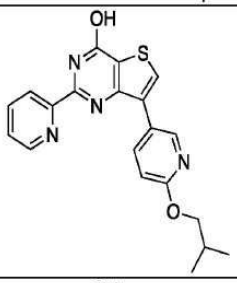
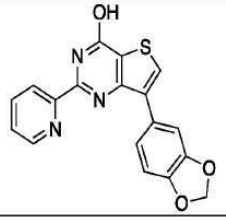
[3024]

	C*	
	A*	
	A*	
	D*	G
	A*	

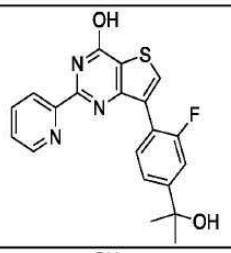
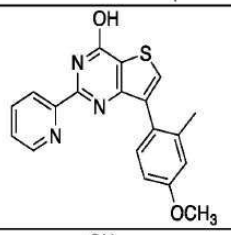
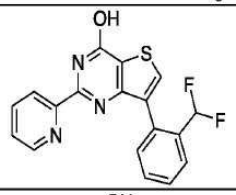
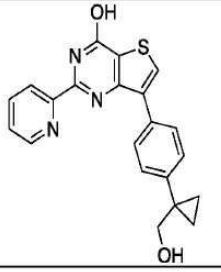
[3025]

	A*	
	D*	G
	A*	
	D*	H
	B*	
	D*	H

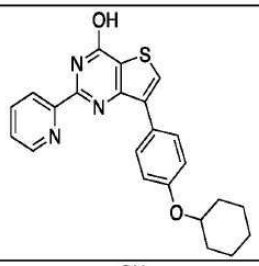
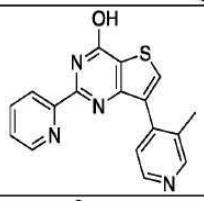
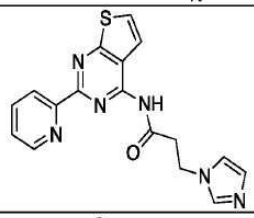
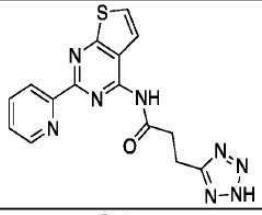
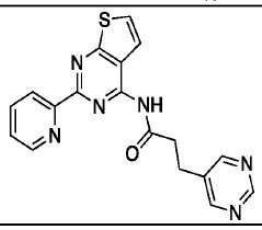
[3026]

	C*	
	C*	
	A*	
	D*	

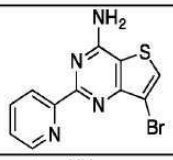
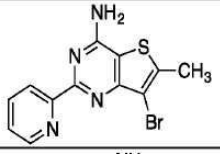
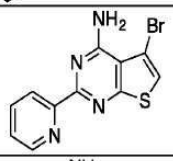
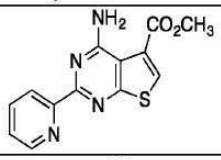
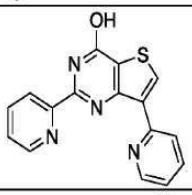
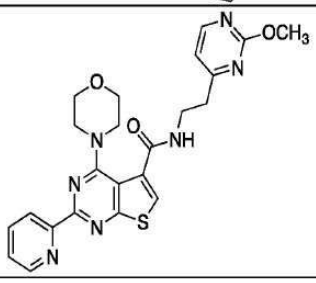
[3027]

	D*	
	D*	
	D*	
	A*	
	C*	

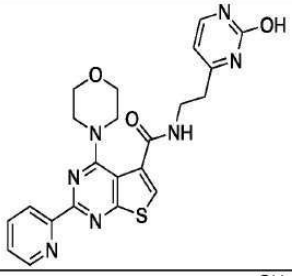
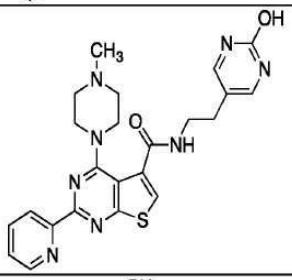
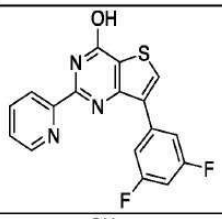
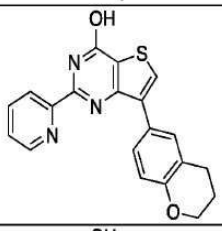
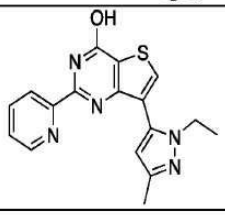
[3028]

	B*	
	A*	
	A*	
	B*	
	A*	

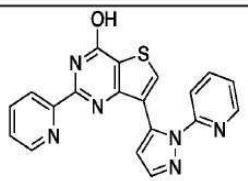
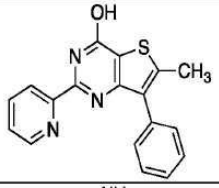
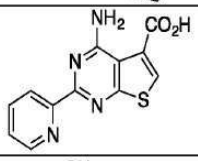
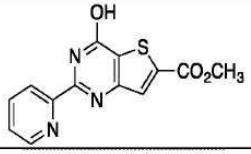
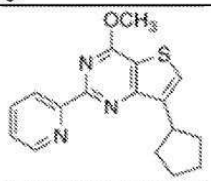
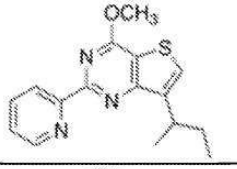
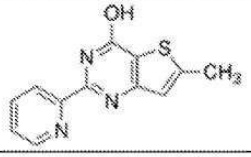
[3029]

	B*	
	A*	
	A*	
	B*	
	D*	
	B*	

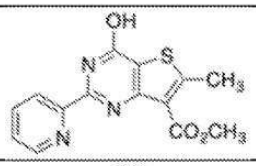
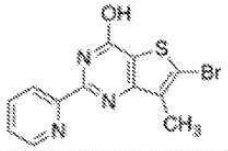
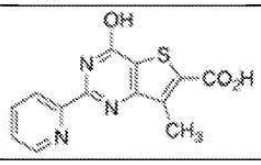
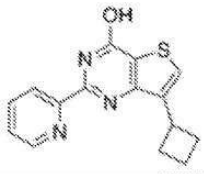
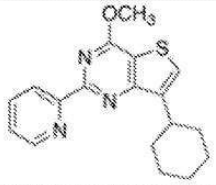
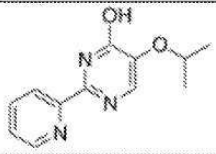
[3030]

	A*	
	B*	
	D*	
	D*	
	A*	

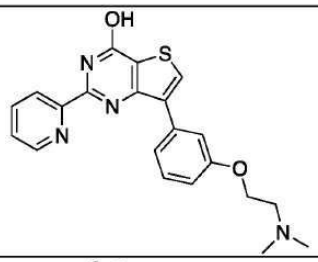
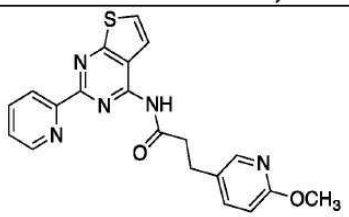
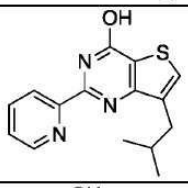
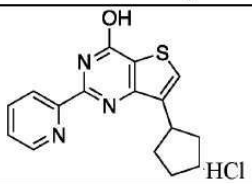
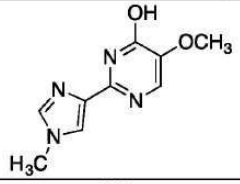
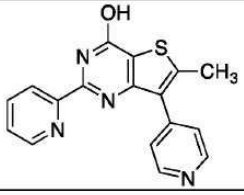
[3031]

	A*	
	D*	
	A*	
	B*	
	A*	
	B*	
	B*	

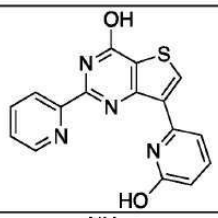
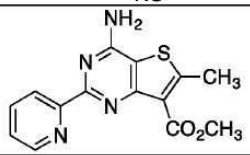
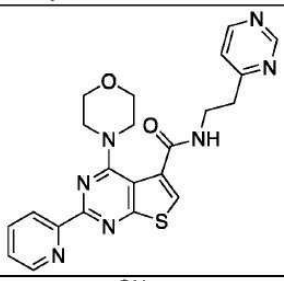
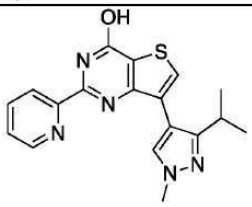
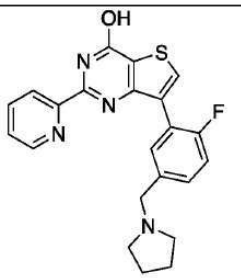
[3032]

	A*	
	A*	
	B*	
 HCl	D*	
	A*	
	A*	

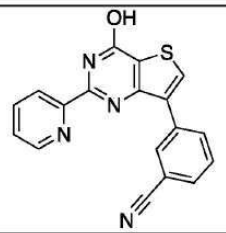
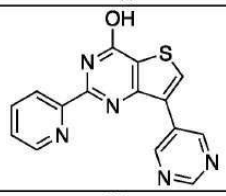
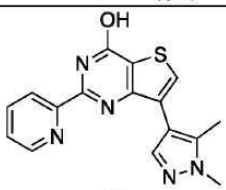
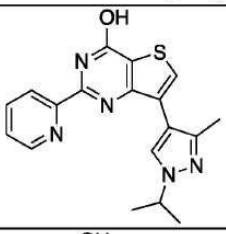
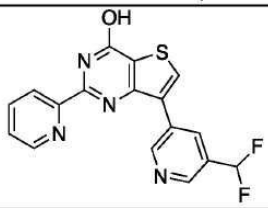
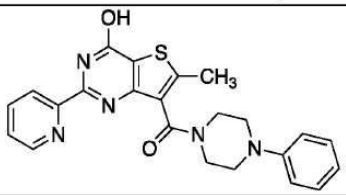
[3033]

	D*	
	D*	
	D*	
	D*	
	C*	
	C*	

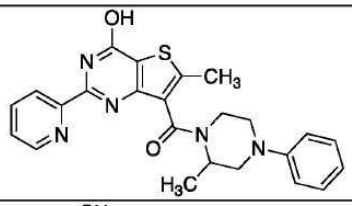
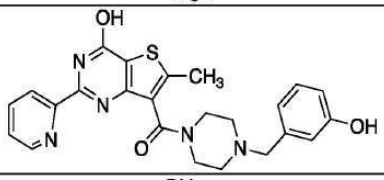
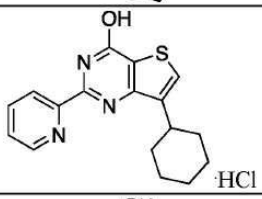
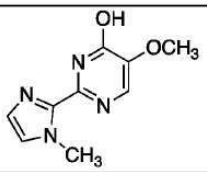
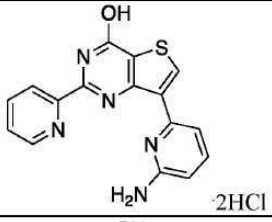
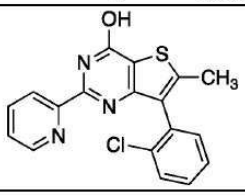
[3034]

	C*	
	B*	
	0*	
	0*	
	0*	

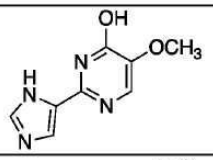
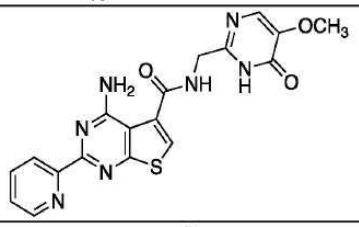
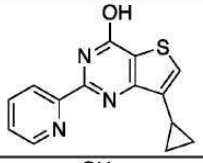
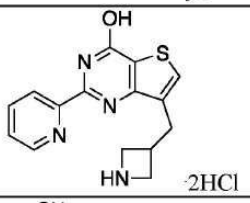
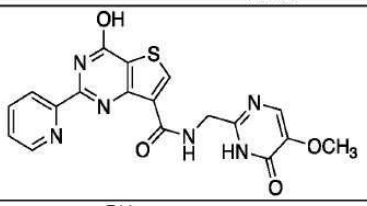
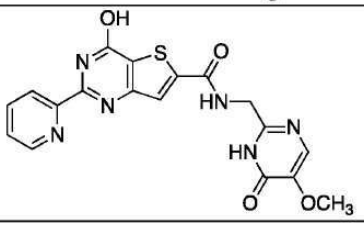
[3035]

	0*	
	0*	
	0*	
	0*	
	0*	
	A*	

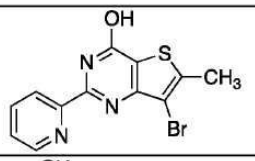
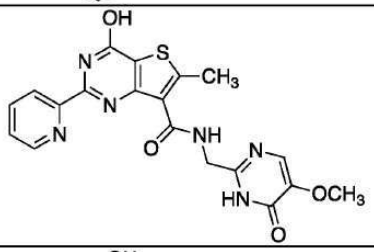
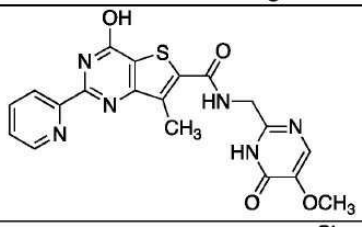
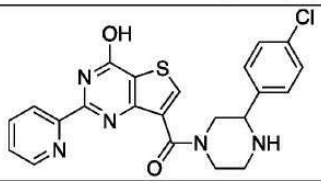
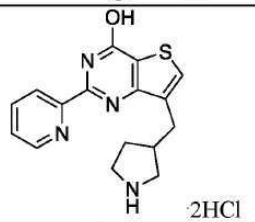
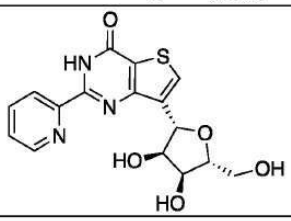
[3036]

	A*	
	B*	
 ·HCl	B*	
	B*	
 ·2HCl	C*	
	D*	

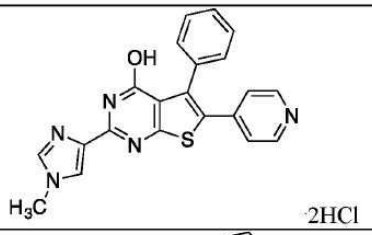
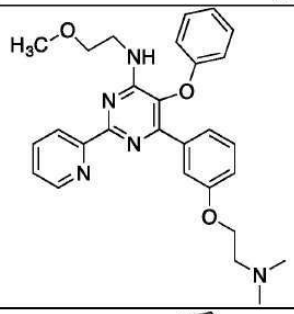
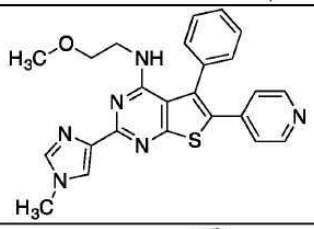
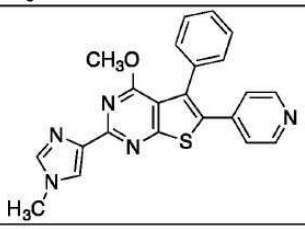
[3037]

	A*	
	B*	
	C*	
	0*	
	0*	
	C*	

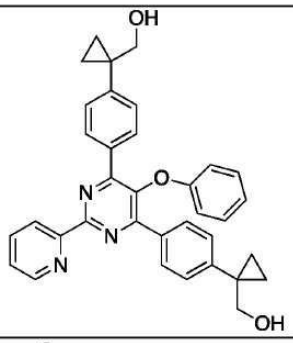
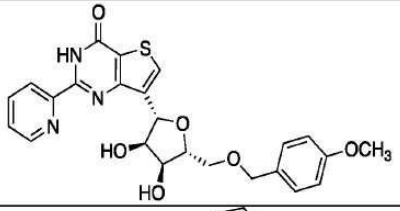
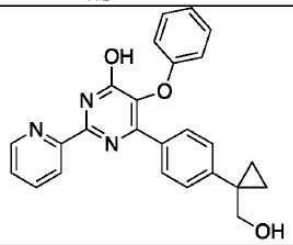
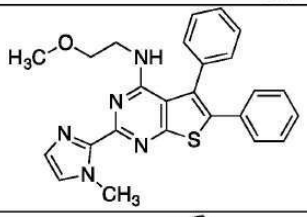
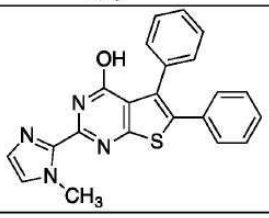
[3038]

	D*	
	0*	
	0*	
	0*	
 ·2HCl	A*	
	A*	

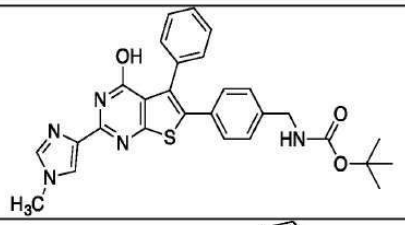
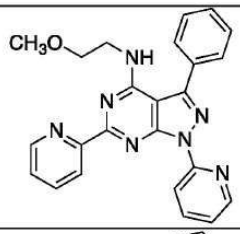
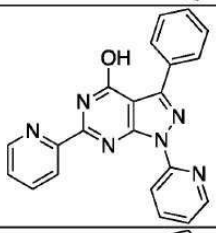
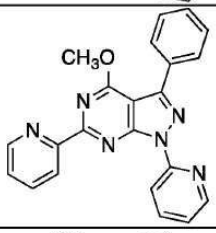
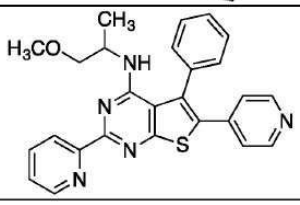
[3039]

	B*	
	B*	
	0*	
	A*	

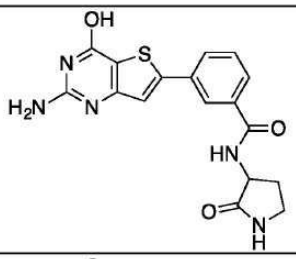
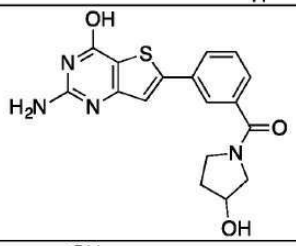
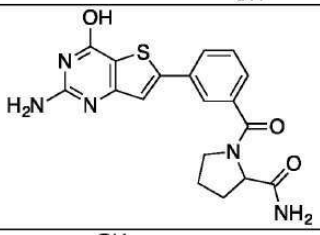
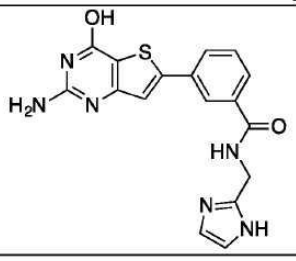
[3040]

	C*	
	0*	
	A*	
	D*	
	0*	

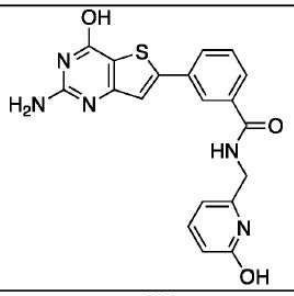
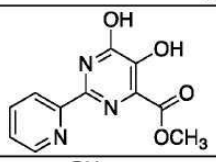
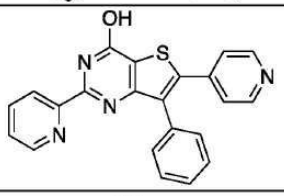
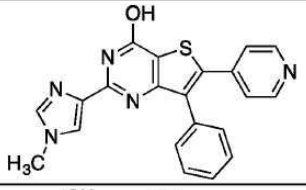
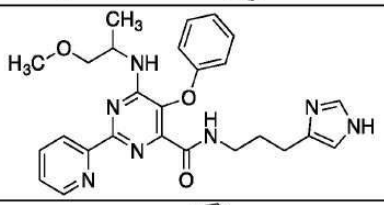
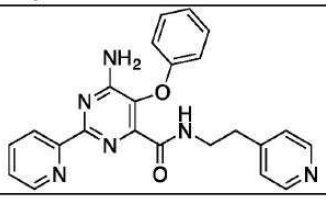
[3041]

	0*	
	A*	
	0*	
	B*	
	0*	

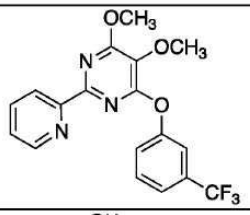
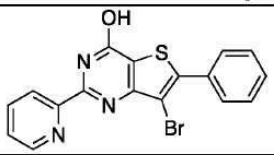
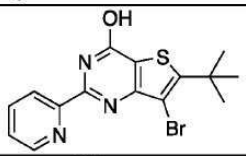
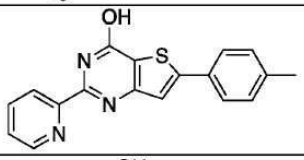
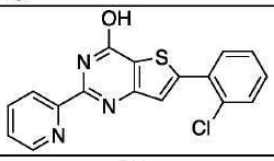
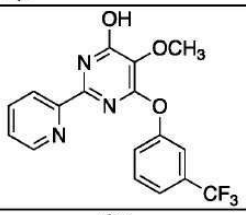
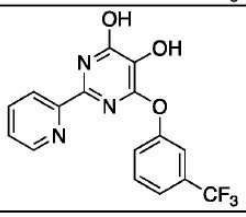
[3042]

	0*	
	0*	
	A*	
	0*	

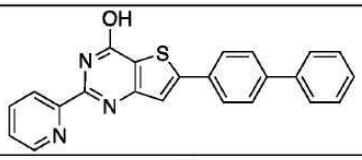
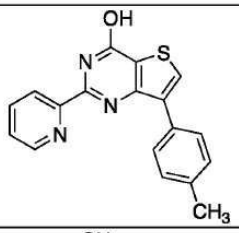
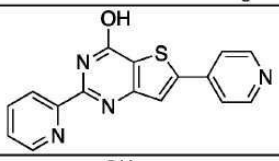
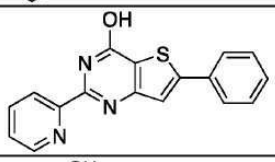
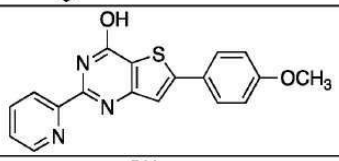
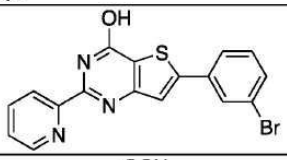
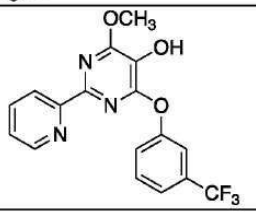
[3043]

	0*	
	0*	
	0*	
	0*	
	A*	
	A*	

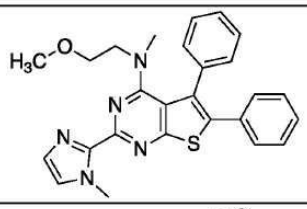
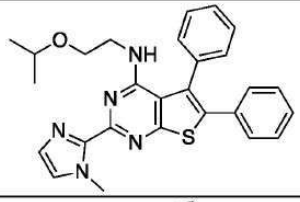
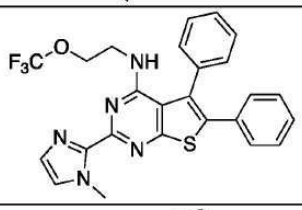
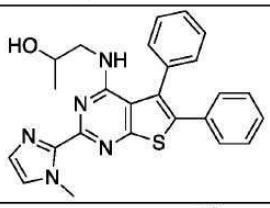
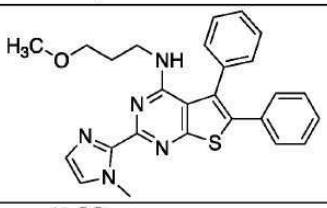
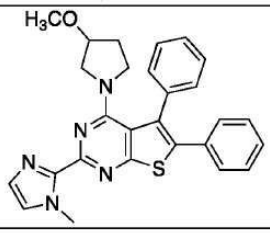
[3044]

	0*	
	0*	
	A*	
	D*	
	A*	
	A*	
	A*	

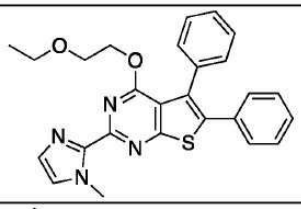
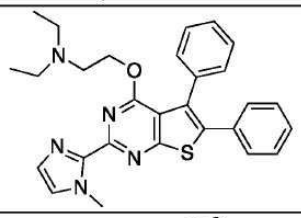
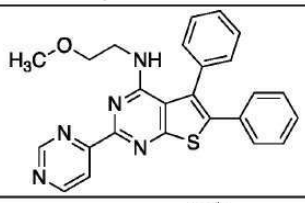
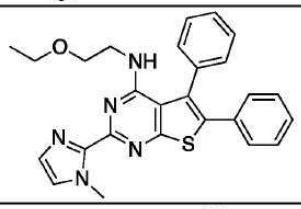
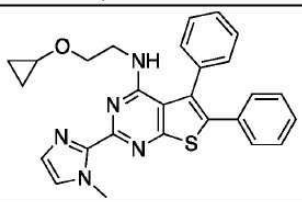
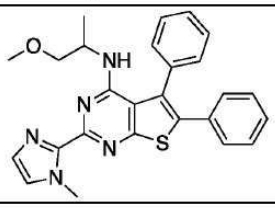
[3045]

	B*	
	A*	
	0*	
	B*	
	A*	
	B*	
	A*	

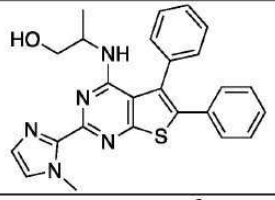
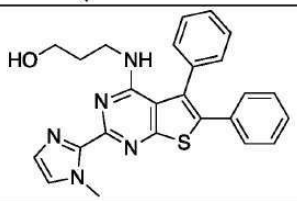
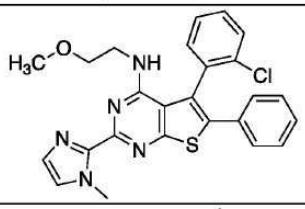
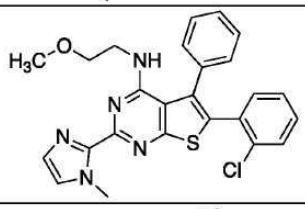
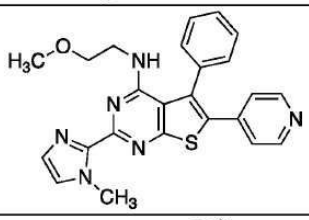
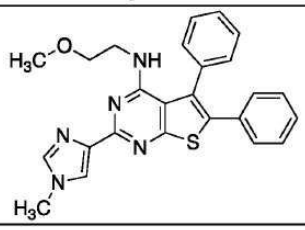
[3046]

	D*	
	D*	
	D*	
	A*	
	D*	
	D*	

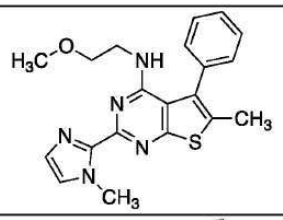
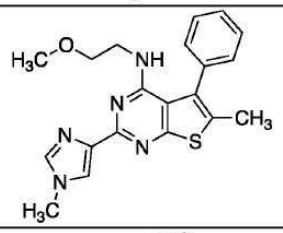
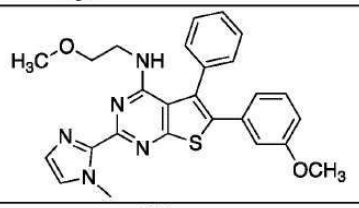
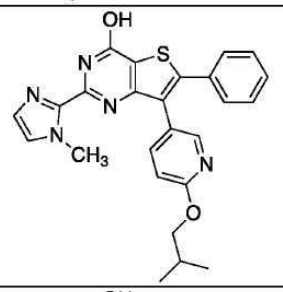
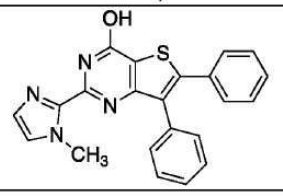
[3047]

	0*	
	D*	
	A*	
	D*	
	D*	
	D*	

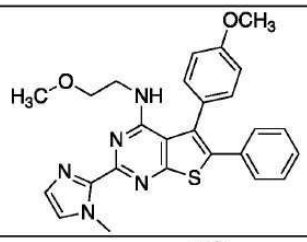
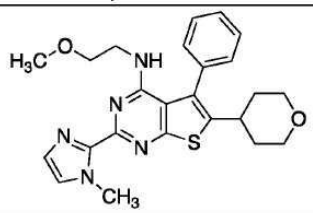
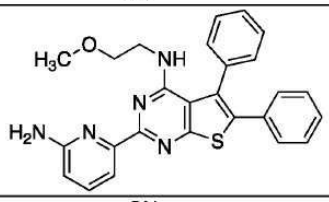
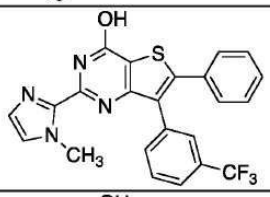
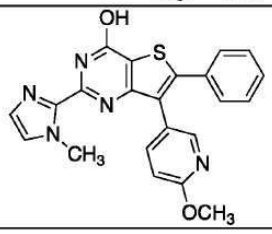
[3048]

	B*	
	A*	
	D*	
	D*	
	0*	
	D*	

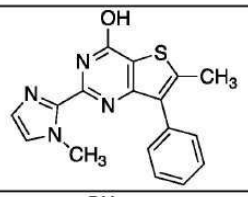
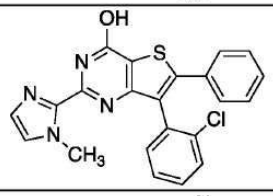
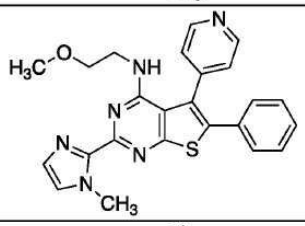
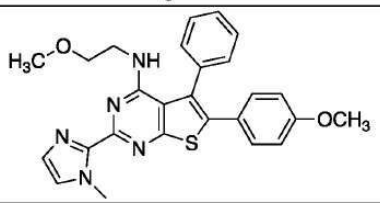
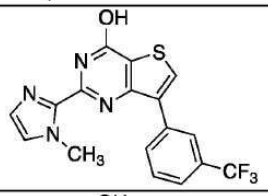
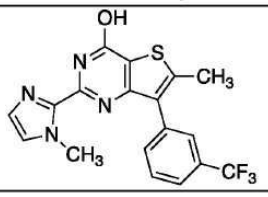
[3049]

	C*	
	B*	
	D*	
	C*	
	C*	

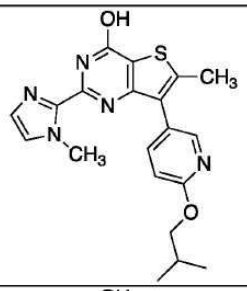
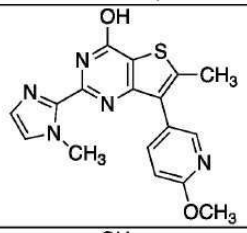
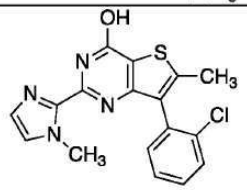
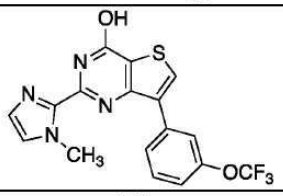
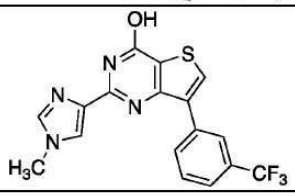
[3050]

	D*	
	C*	
	C*	
	0*	
	C*	

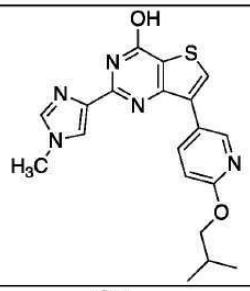
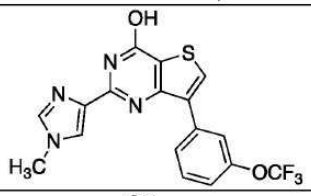
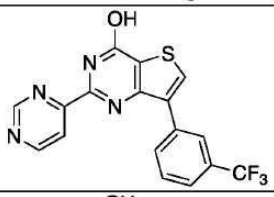
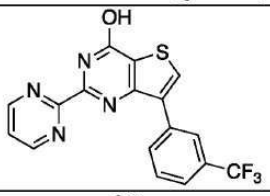
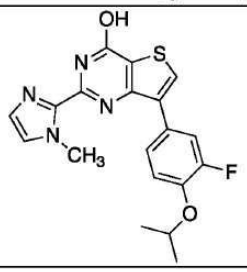
[3051]

	0*	
	C*	
	B*	
	C*	
	B*	
	A*	

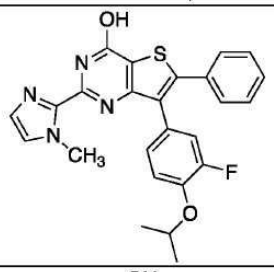
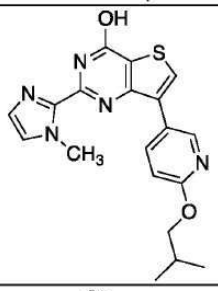
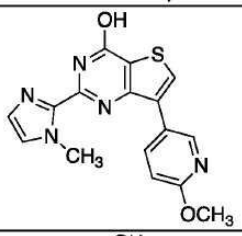
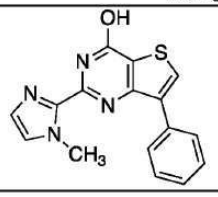
[3052]

	B*	
	B*	
	A*	
	B*	
	A*	

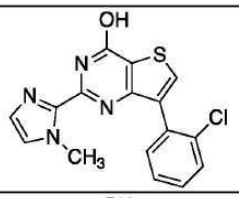
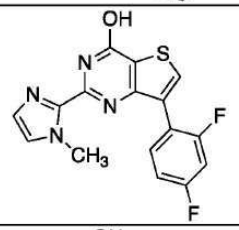
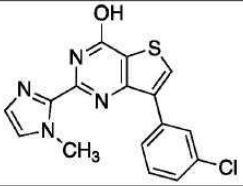
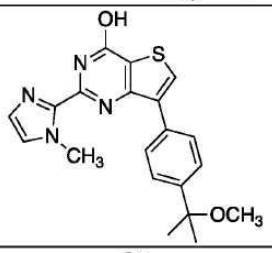
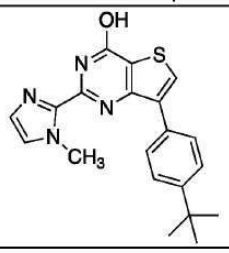
[3053]

	A*	
	A*	
	A*	
	A*	
	B*	

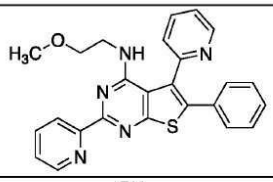
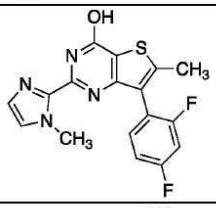
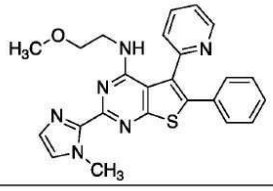
[3054]

	B*	
	B*	
	B*	
	C*	
	D*	

[3055]

	B*	
	0*	
	B*	
	B*	
	B*	

[3056]

	0*	
	0*	
	C*	

*= 10μM에서 시험됨.

A = 1-25% 저해, B = 25-50% 저해, C = 51-75% 저해, D = 76-100% 저해.

E = > 30μM IC_{50}, F = 11-30μM IC_{50}, G = 2-10μM IC_{50}, H = < 2μM IC_{50}.

[3057]

[3058] 실시예 3

[3059] 세포 증식 검정을 위한 프로토콜

[3060] 세포주: 종양-유래된 췌장암 세포주 MIA-PACA2를 ATCC로부터 구입하였고, 37℃에서 5% CO_2를 갖는 가습 인큐베이터에서 페니실린(100U/mℓ), 스트렙토마이신(100㎍/mℓ), 및 10% 열불활성화된 FBS가 보충된 완전 DMEM-고 글루코스 배지 중에서 성장시켰다.

[3061] 방법: 세포를 1000개 세포/웰 밀도로 96-웰 플레이트에 플레이팅하고, 밤새 굶기고, 다음 날 시험될 소분자를 0.3% DMSO를 사용하여 30μM의 최종 농도로 세포에 첨가하고, 3시간 후 10% FBS를 첨가한다. 혈청 첨가 후 세포를 6일 동안 37℃에서 5% CO_2를 갖는 가습 인큐베이터 내에서 인큐베이션시킨다. IC_{50} 값 결정을 위해서, 화합물의 연속 희석물을 동일한 조건 하에서 세포에 첨가하였다.

[3062] 검정: 인큐베이션 기간 후에, 세포 배양물을 제조사 설명서에 따라서 CellTiter 96(등록상표) AQueous One Solution Cell Proliferation Assay kit(프로메가사(Promega Corporation), 미국 위스콘신주 매디슨 소재)를 사용하여 시험한다. 간략하면, 20㎕의 CellTiter 96 Aqueous One Solution Reagent를 배양 웰에 직접 첨가하고, 그 다음 1 내지 4시간 동안 37℃에서 5% CO_2를 갖는 가습 인큐베이터 내에서 인큐베이션시킴으로써 검정을 수행한다. 인큐베이션 시간 이후에, 96-웰 플레이트 판독기 Eppendorf AF2200을 사용하여 492nm에서의 흡광도를 기록하고, 무혈청 세포 값을 100%로 가정하여 원시 데이터로부터 소분자-의존성 증식 저해 정도를 계산한다.

[3063] 대안적인 검정 조건

[3064] 세포주: 종양-유래된 췌장암 세포주 MIA-PACA2를 ATCC로부터 구입하였고, 37℃에서 5% CO2를 갖는 가습 인큐베이터에서 페니실린(100U/mℓ), 스트렙토마이신(100㎍/mℓ), 및 10% 열불활성화된 FBS가 보충된 완전 DMEM-고 글루코스 배지 중에서 성장시켰다.

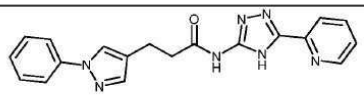
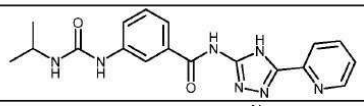
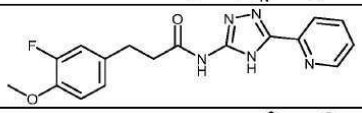
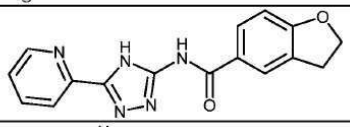
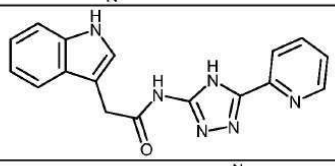
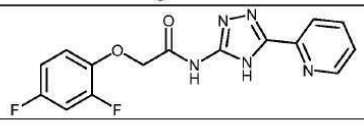
[3065] 방법: 세포를 4000개 세포/웰 밀도로 96-웰 플레이트에 플레이팅한다. 다음 날 시험될 소분자를 0.3% DMSO 및 10% FBS의 존재 하에서 10μM의 최종 농도로 세포에 첨가한다. 소분자 첨가 후 세포를 4일 동안 37℃에서 5% CO_2를 갖는 가습 인큐베이터 내에서 인큐베이션시킨다. IC_{50} 값 결정을 위해서, 화합물의 연속 희석물을 동일한 조건 하에서 세포에 첨가하였다.

[3066] 검정: 인큐베이션 기간 후에, 세포 배양물을 50-50 혼합물(v/v) 아세톤 - 메탄올로 10분 동안 -20℃에서 고정시키고, 그 다음 PBS 중에서 10분 동안 실온에서 재수화시킨다. 재수화 후, 세포를 PBS 중의 DAPI(1㎍/mℓ)로 10분 동안 실온에서 염색한 후, PBS로 3회 세척한다. 염색 후, 96-웰 플레이트 판독기 Molecular Devices Spectramax M3을 사용하여 DAPI 형광을 기록하고(358nm 여기/461nm 방출); 무혈청 세포 값을 100%로 가정하여 원시 데이터로부터 소분자-의존성 증식 저해 정도를 계산한다.

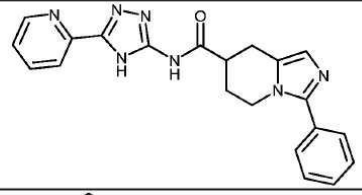
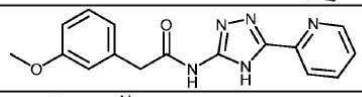
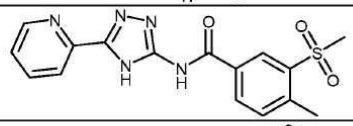
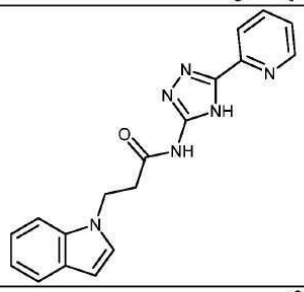
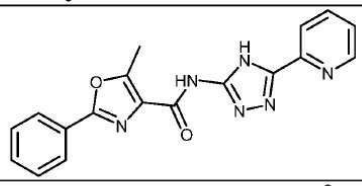
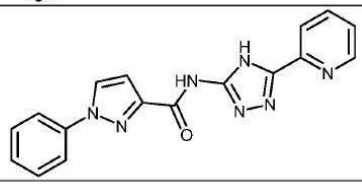
[3067] 표 5는 상기에 기재된 세포 검정 조건에서 시험된 선택된 화합물에 대한 저해율 데이터를 나타낸다.

표 5

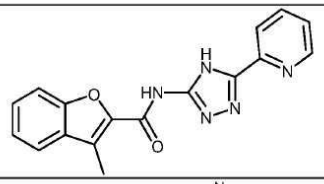
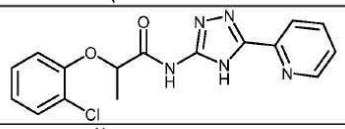
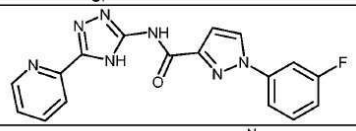
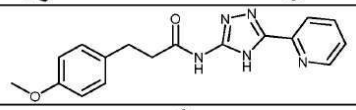
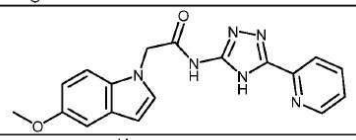
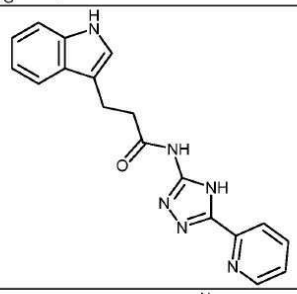
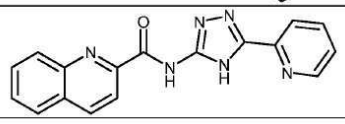
MIA-PACA2 췌장암 세포주에서 30 μM 또는 10 μM에서 세포 증식의 저해율 %, 및 선택된 IC_{50} 값

화합물	MIA-PACA2	MIA-PACA2 (대안적인 조건)	IC_{50} (nM)
	D		
	B		
	A		
	D		
	A		
	C		

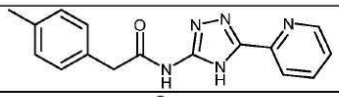
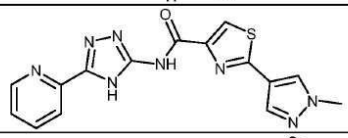
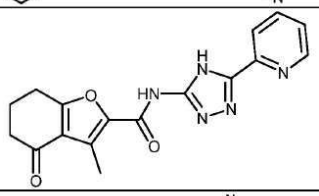
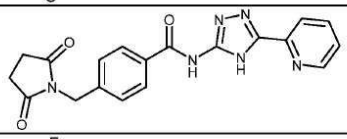
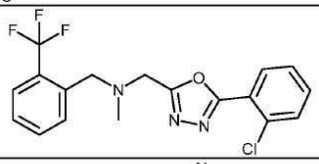
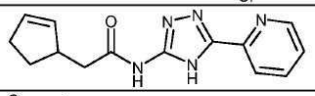
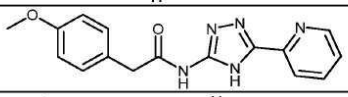
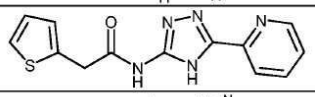
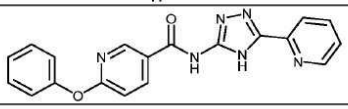
[3068]

	A		
	B		
	C		
	C		
	D		
	D		

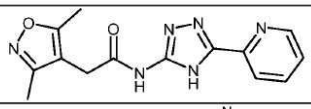
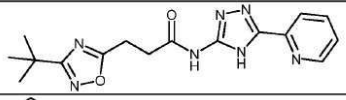
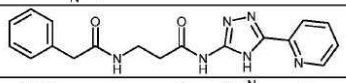
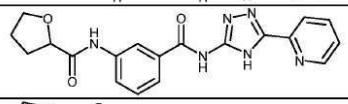
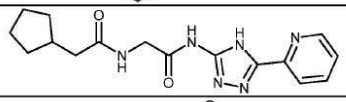
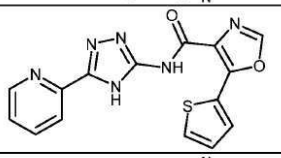
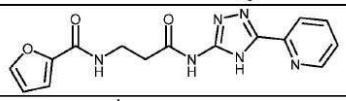
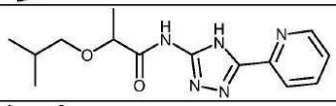
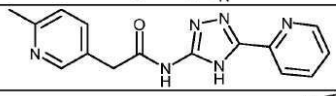
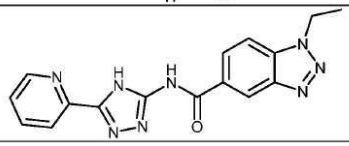
[3069]

	D		
	D		
	D		
	C		
	D		
	C		
	B		

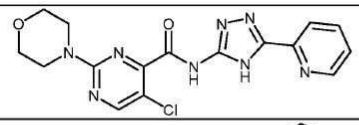
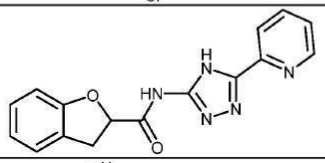
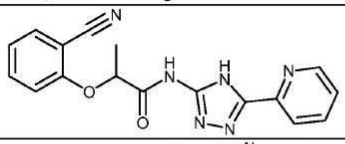
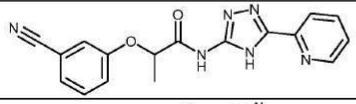
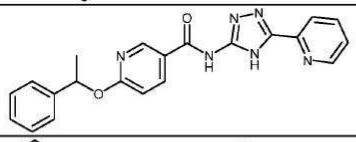
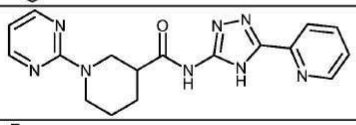
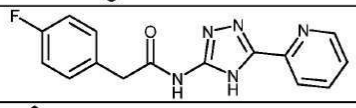
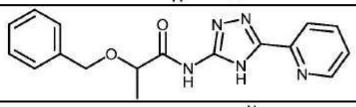
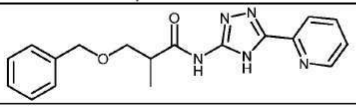
[3070]

	B		
	D		
	D		
	A		
	B		
	C		
	D		
	A		
	C		

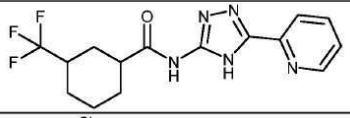
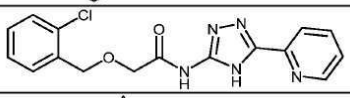
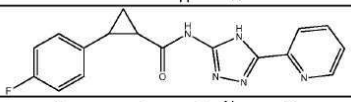
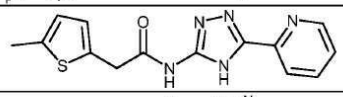
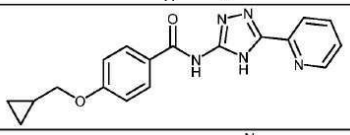
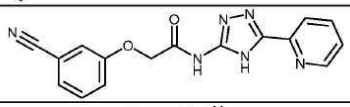
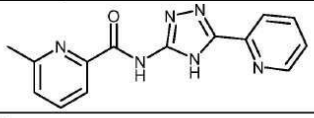
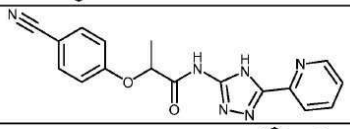
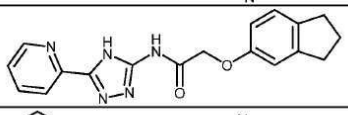
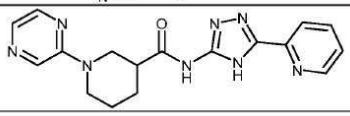
[3071]

	B		
	B		
	A		
	C		
	A		
	D		
	D		
	D		
	C		
	C		

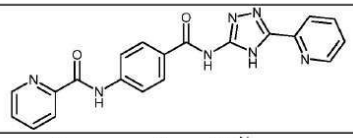
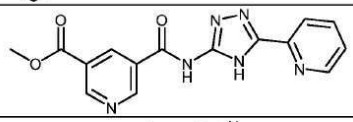
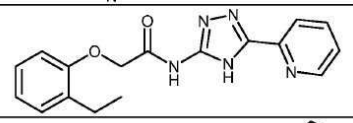
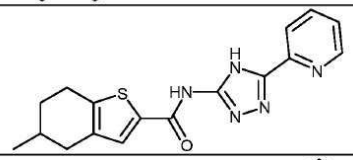
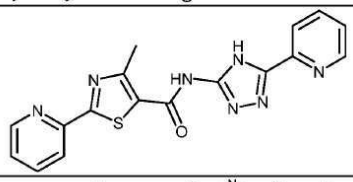
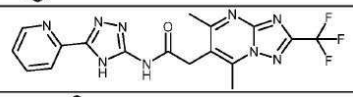
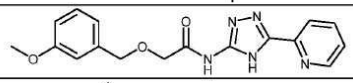
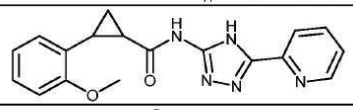
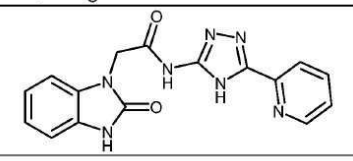
[3072]

	D		
	A		
	D		
	D		
	D		
	D		
	C		
	C		
	B		

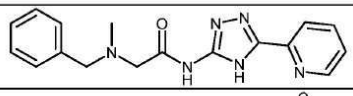
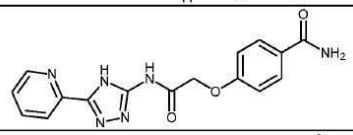
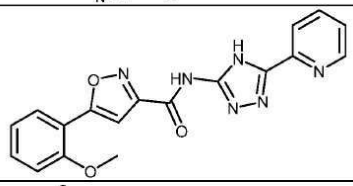
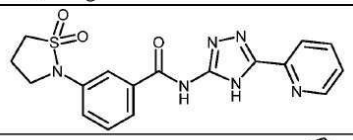
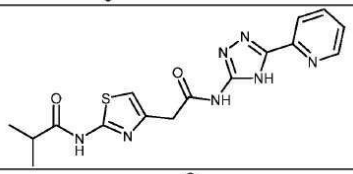
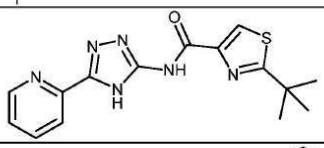
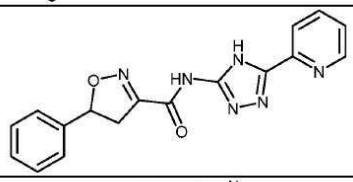
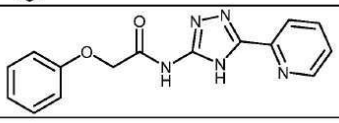
[3073]

	D		
	D		
	C		
	D		
	D		
	B		
	C		
	D		
	A		
	D		

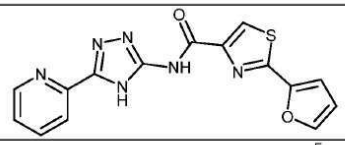
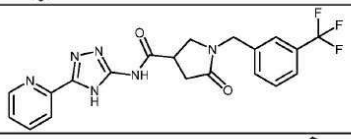
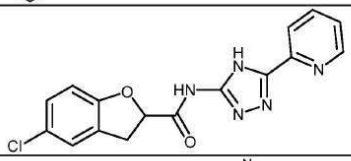
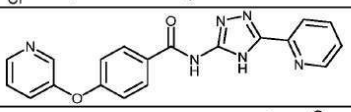
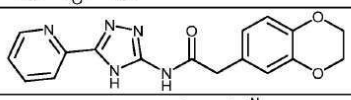
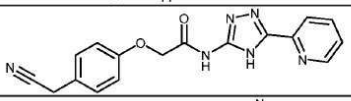
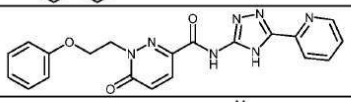
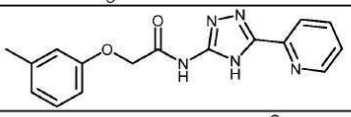
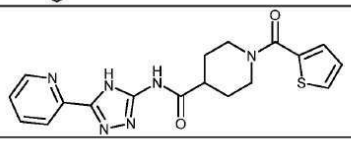
[3074]

	B		
	B		
	D		
	D		
	D		
	C		
	C		
	B		
	B		

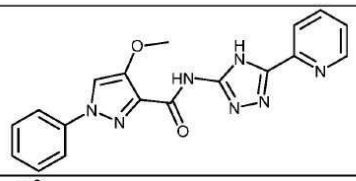
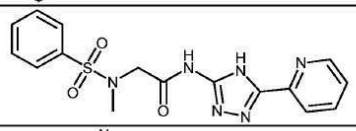
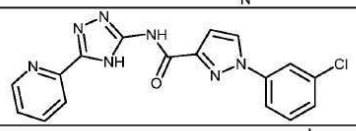
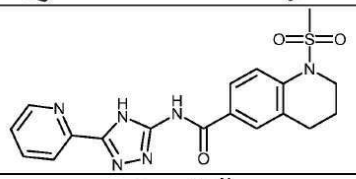
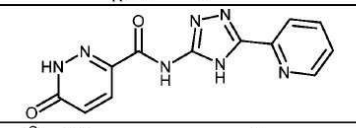
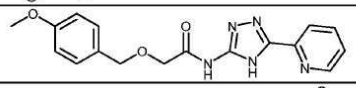
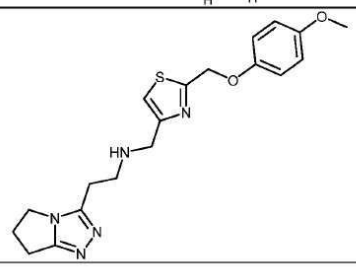
[3075]

	C		
	A		
	D		
	A		
	D		
	D		
	B		
	B		

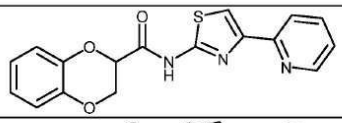
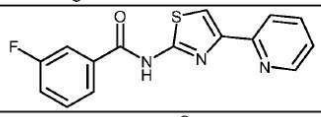
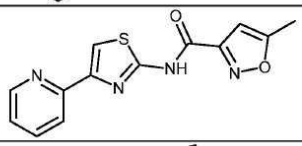
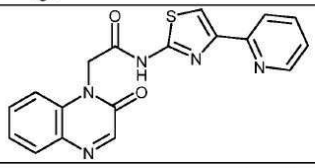
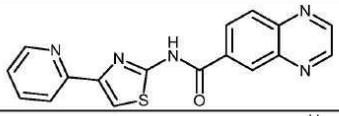
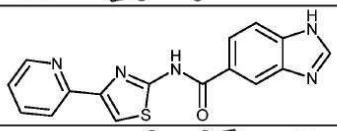
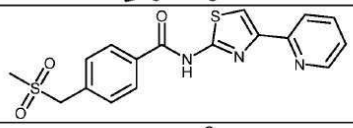
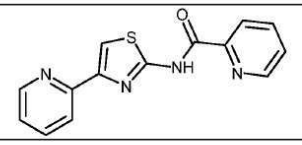
[3076]

	D		
	D		
	D		
	D		
	C		
	A		
	D		
	C		
	D		

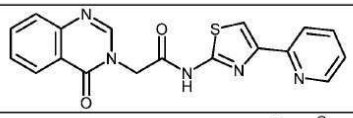
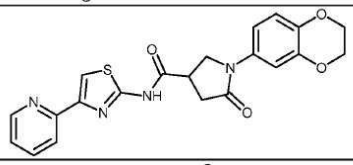
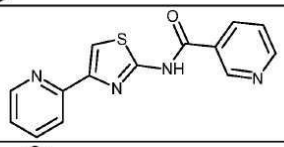
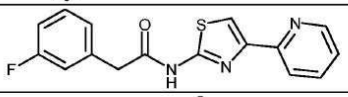
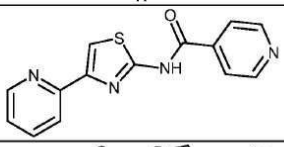
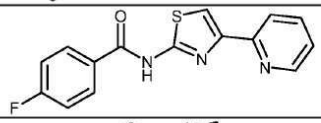
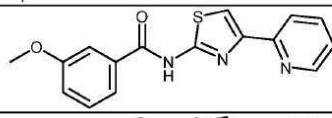
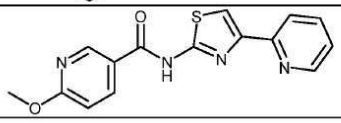
[3077]

	C		
	A		
	D		
	D		
	B		
	A		
	D		

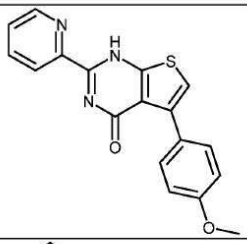
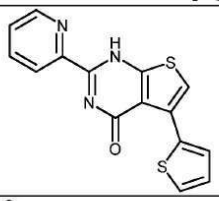
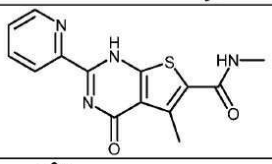
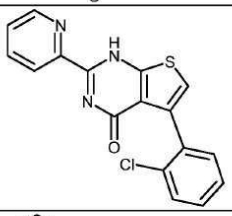
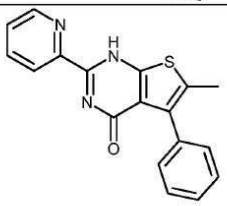
[3078]

	D		
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		

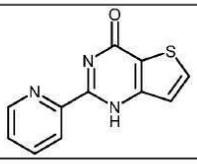
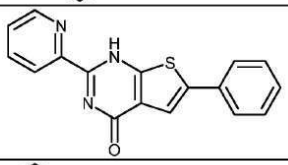
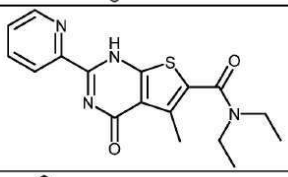
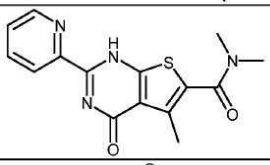
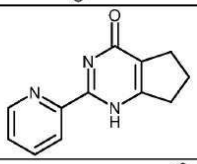
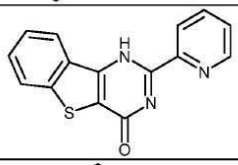
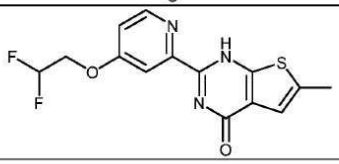
[3079]

	D		
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		

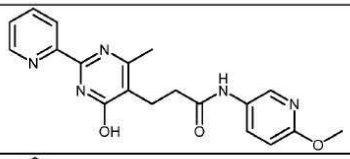
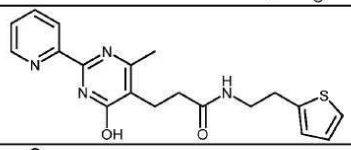
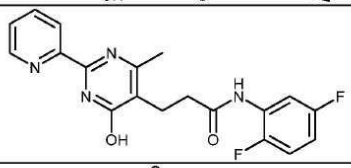
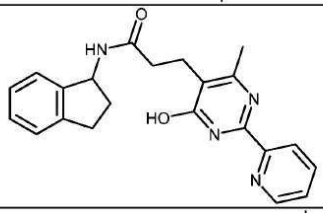
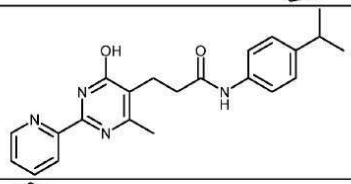
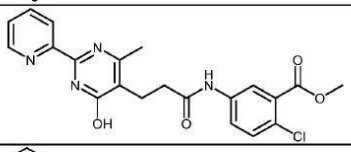
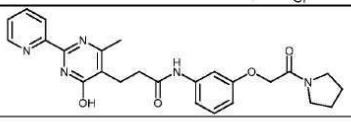
[3080]

	D		
	D		
	C		
	D		
	D		

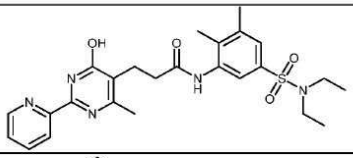
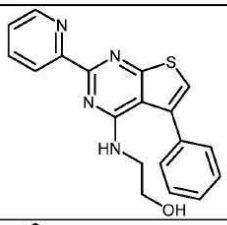
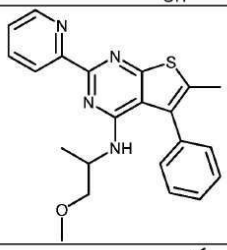
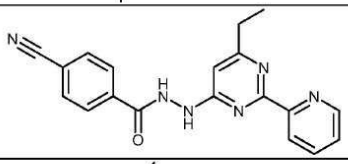
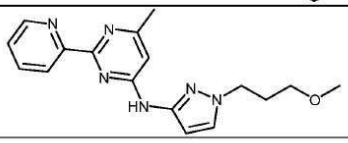
[3081]

	A		E
	D		
	D		
	C		
	A		
	D		
	D		

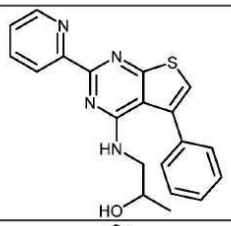
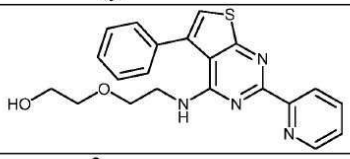
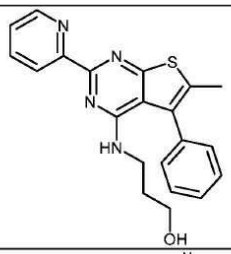
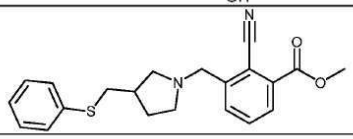
[3082]

	D		
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		
	A		

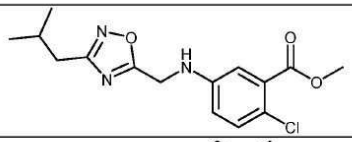
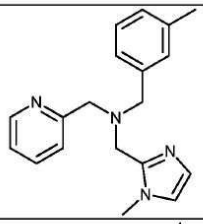
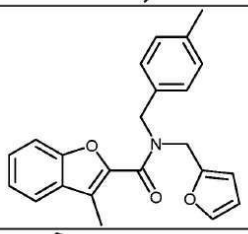
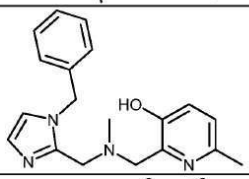
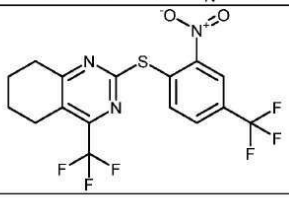
[3083]

	D		
	D		
	D		E
	D		
	B		

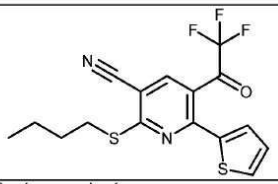
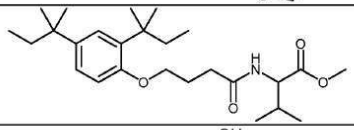
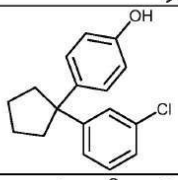
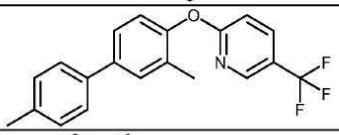
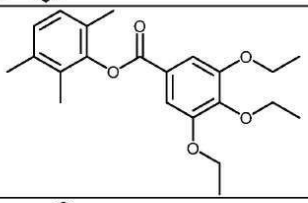
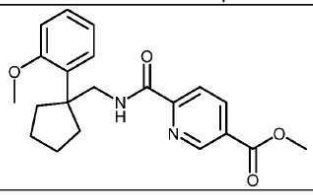
[3084]

	D		
	D		
	D		
	D		
	D		

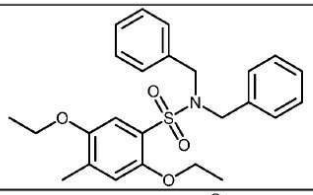
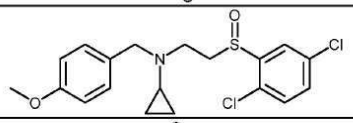
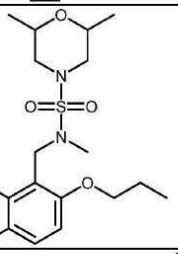
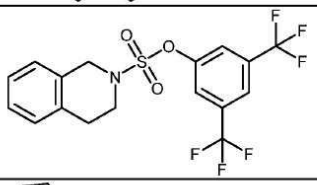
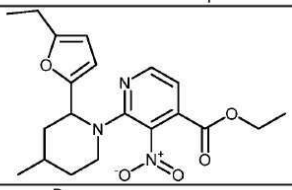
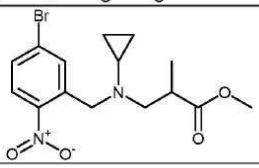
[3085]

	D		
	D		
	A		
	D		
	D		

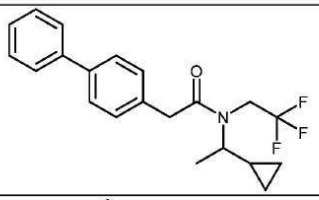
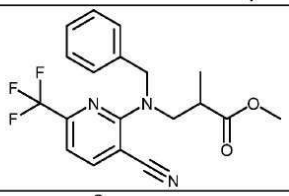
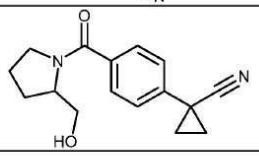
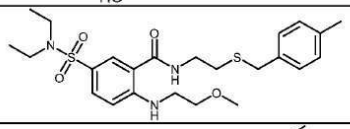
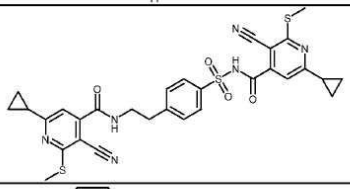
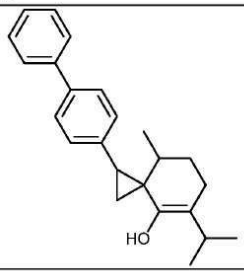
[3086]

	D		
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		

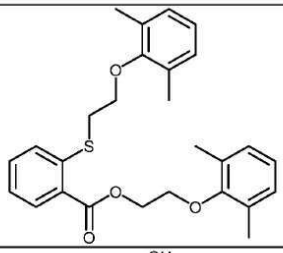
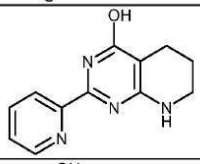
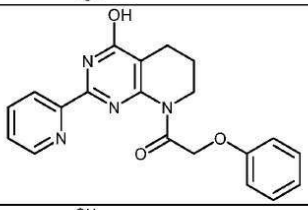
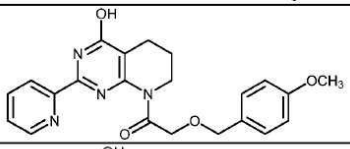
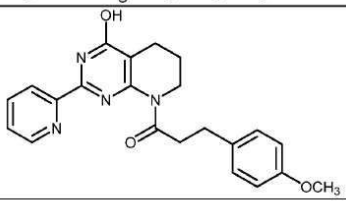
[3087]

	D		
	C		
	D		
	B		
	D		
	A		

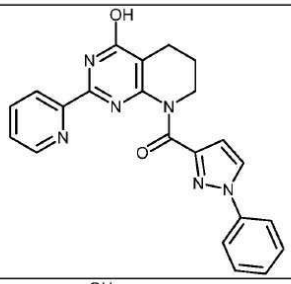
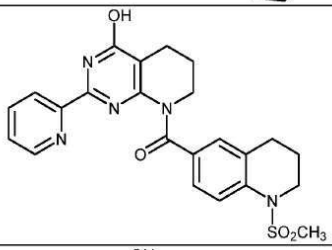
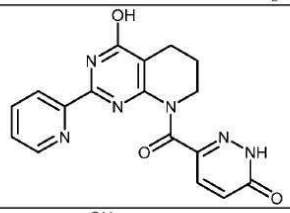
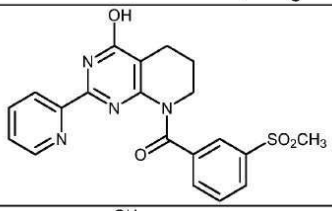
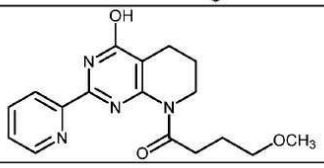
[3088]

	D		
	C		
	C		
	D		
	A		
	D		

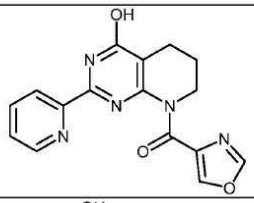
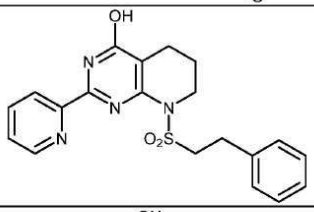
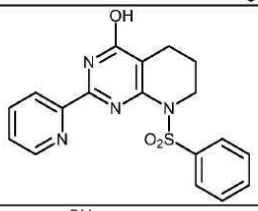
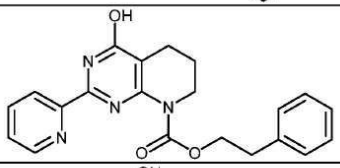
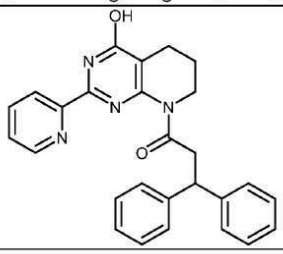
[3089]

	C		
	A		
	D		
	D		
	D		

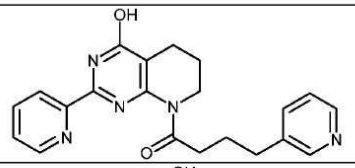
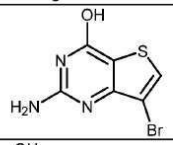
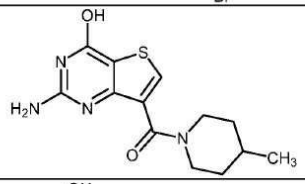
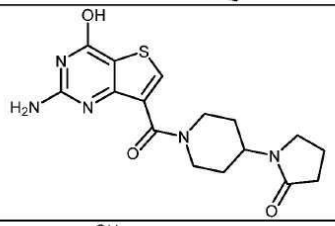
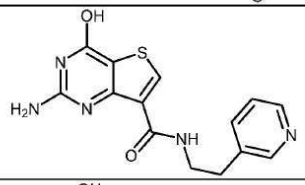
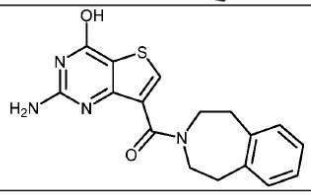
[3090]

	D		
	D		
	D		
	A		
	D		

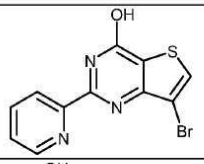
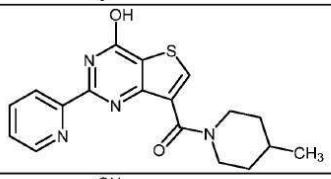
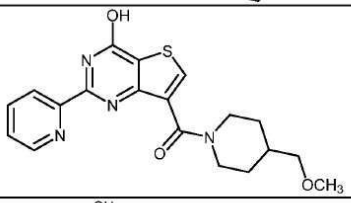
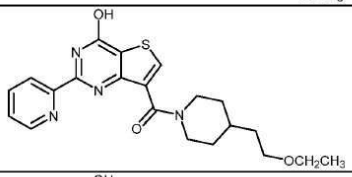
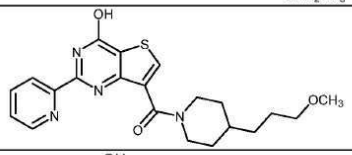
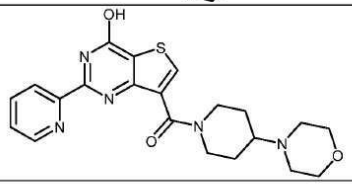
[3091]

	A		
	A		
	B		
	D		
	D		

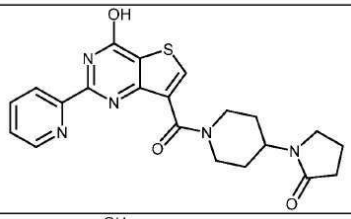
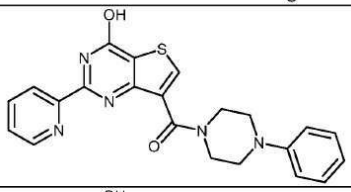
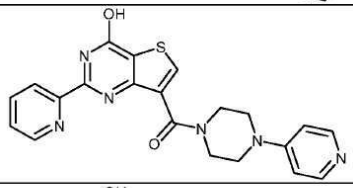
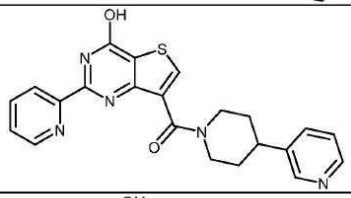
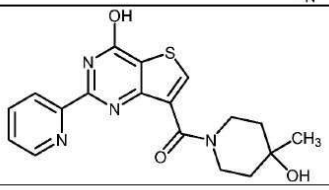
[3092]

	D		
	A		
	A		
	B		
	A		
	A		

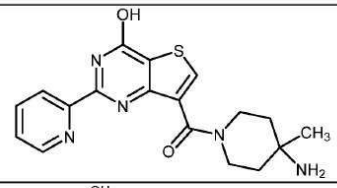
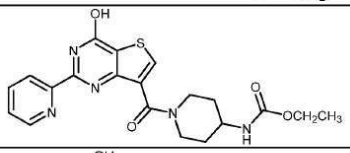
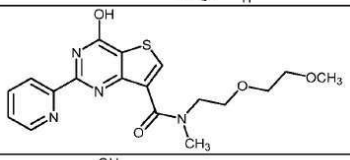
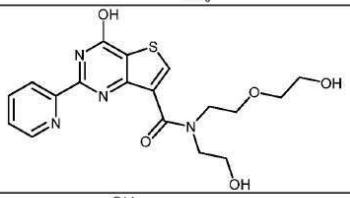
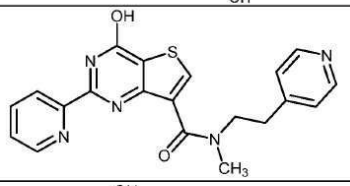
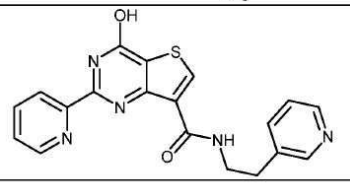
[3093]

	D		F
	D		
	D		
	D		
	D		
	A		

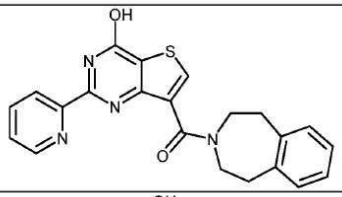
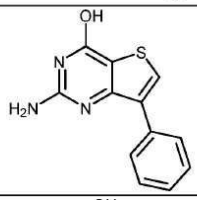
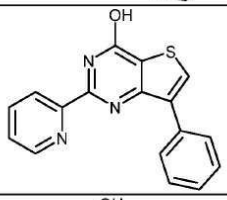
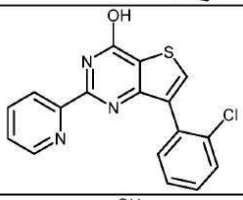
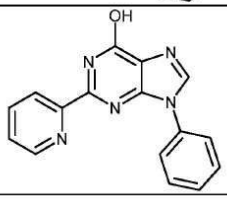
[3094]

	A		
	D		G
	D		
	D		
	D		

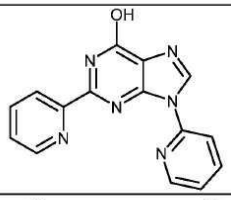
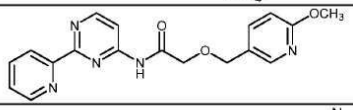
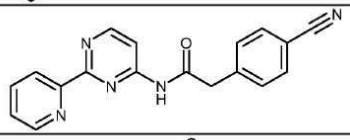
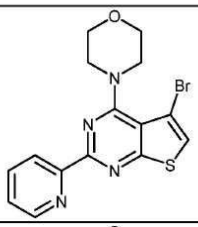
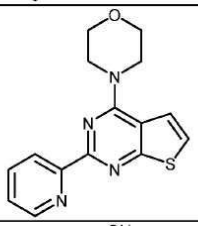
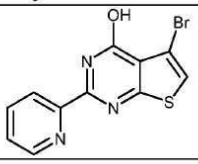
[3095]

	A		
	C		
	B		
	A		
	B		
	D		

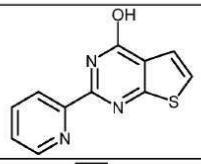
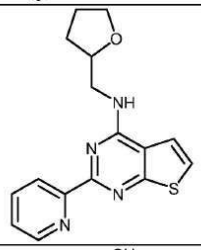
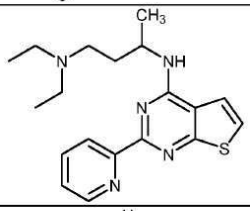
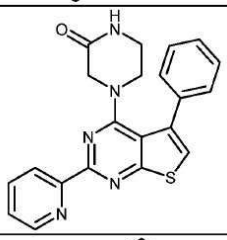
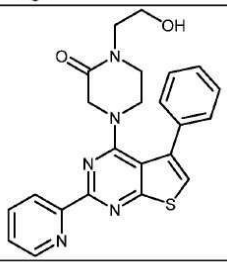
[3096]

	D		
	B		
	D		G
	D		G
	B		

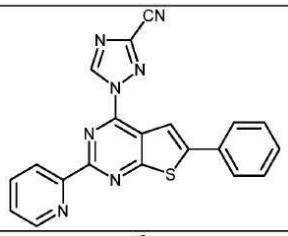
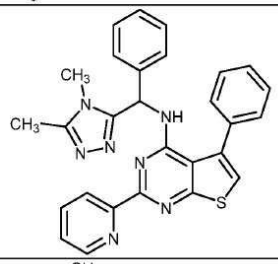
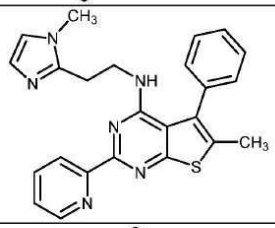
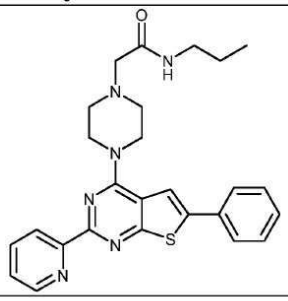
[3097]

	D		
	A		
	D		
	B		
	C		
	D		G

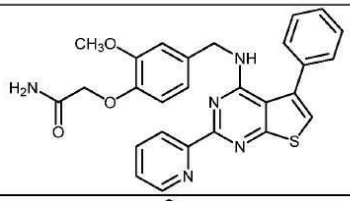
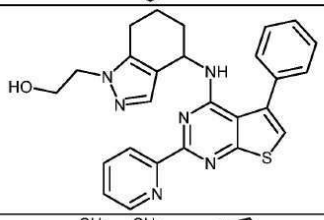
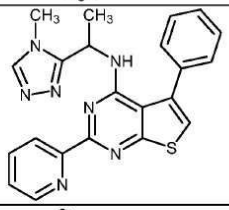
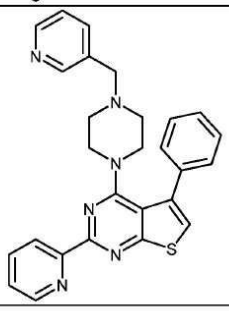
[3098]

	D		
	D		
	D		
	A		
	C		

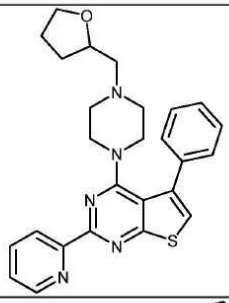
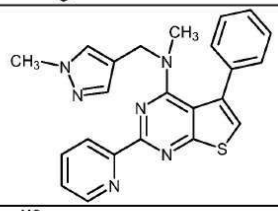
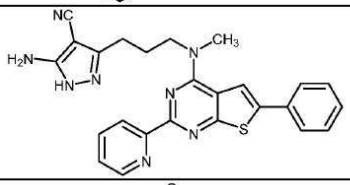
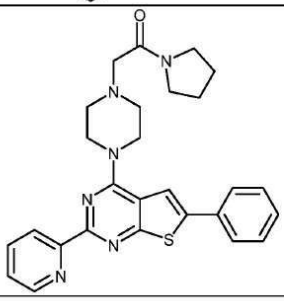
[3099]

	D		F
	D		
	D		
	D		

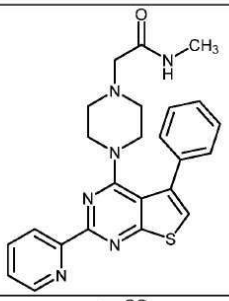
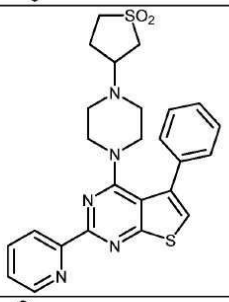
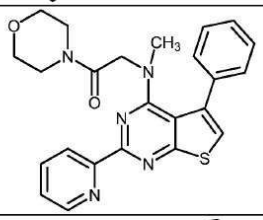
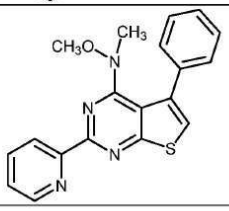
[3100]

	D		
	D		
	D		
	D		

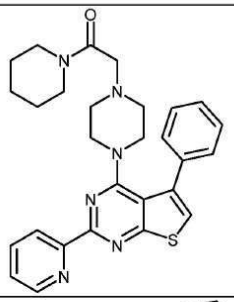
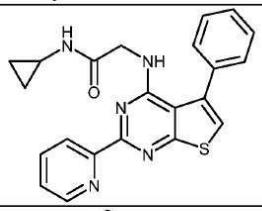
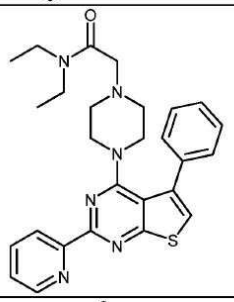
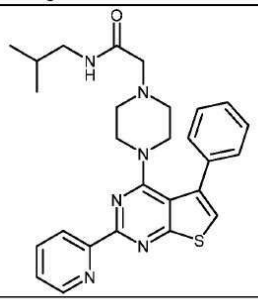
[3101]

	D		
	D		
	D		
	D		E

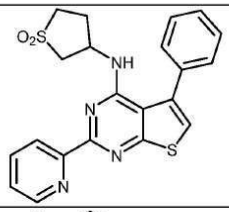
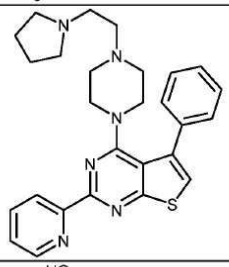
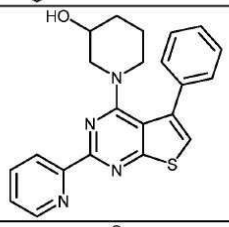
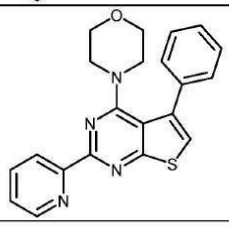
[3102]

	A		
	D		
	C		
	D		

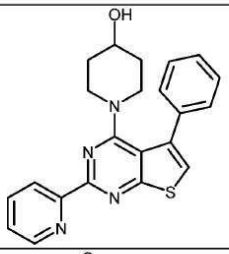
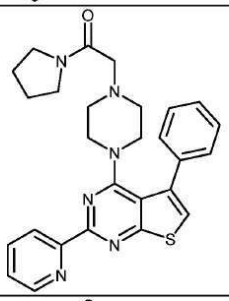
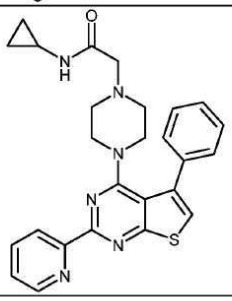
[3103]

	D		
	D		
	D		
	D		

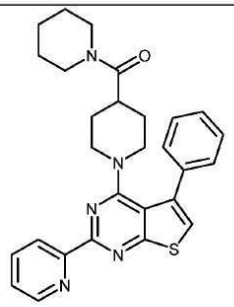
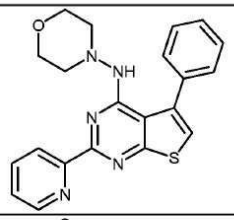
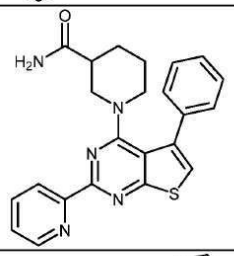
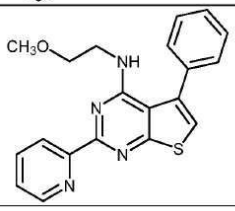
[3104]

	D		
	D		
	D		
	D		

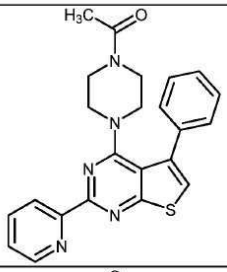
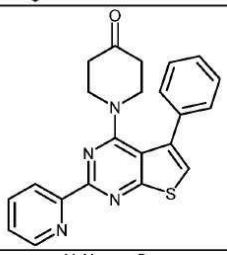
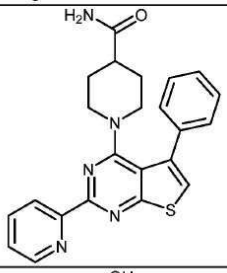
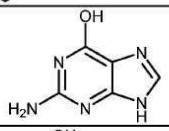
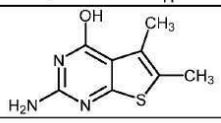
[3105]

	D		
	D		
	D		

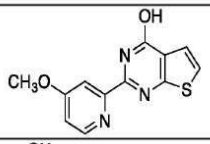
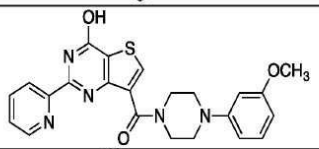
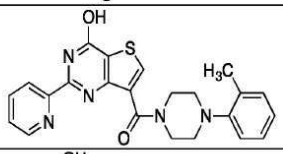
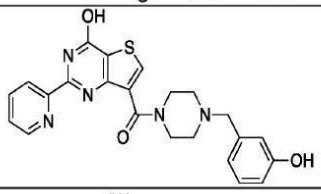
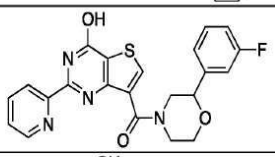
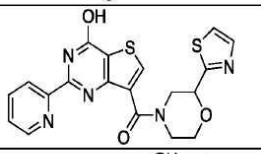
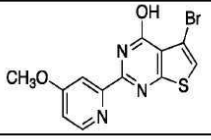
[3106]

	D		
	D		
	D		
	D		

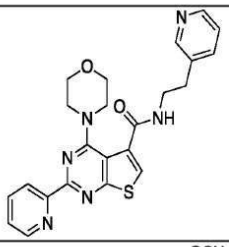
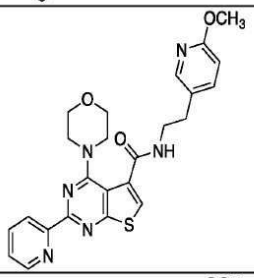
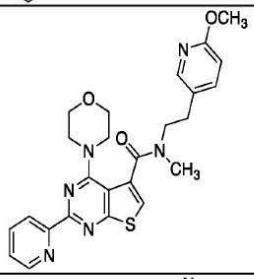
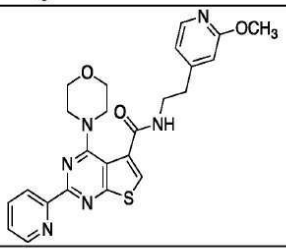
[3107]

	D		
	D		
	D		
	A		
	A		

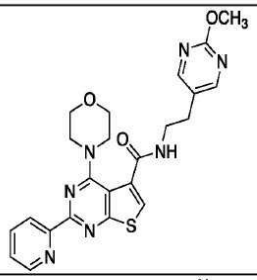
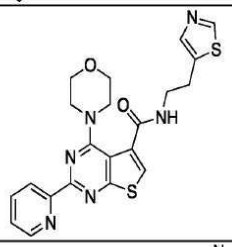
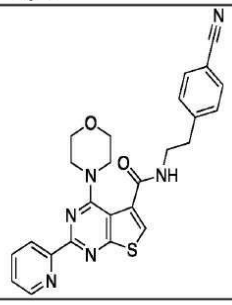
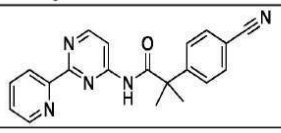
[3108]

	D		G
	D		G
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		G

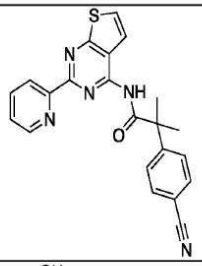
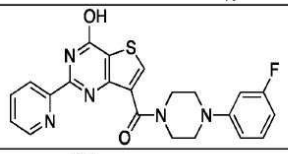
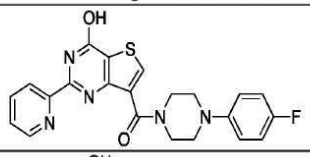
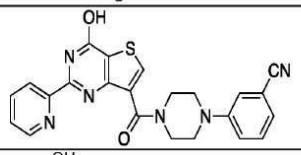
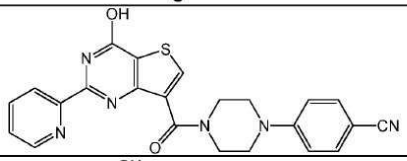
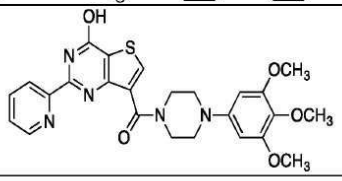
[3109]

	D		
	C		
	D		
	C		

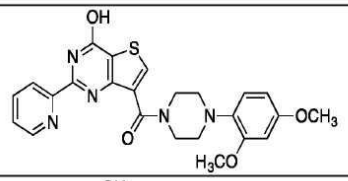
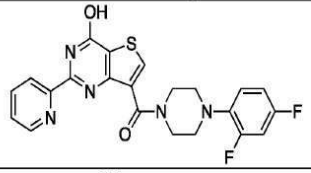
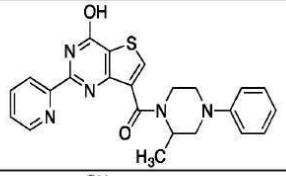
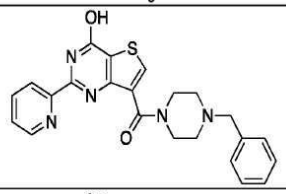
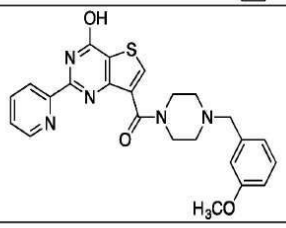
[3110]

	D		
	D		
	B		
	D		

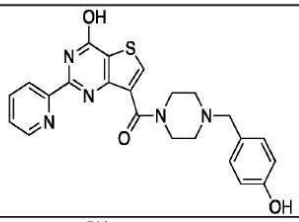
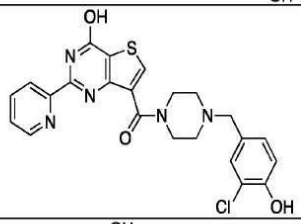
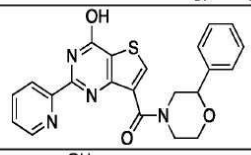
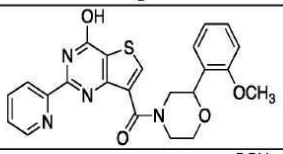
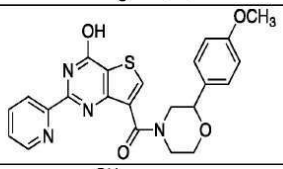
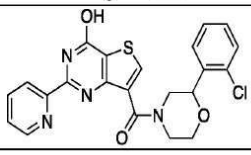
[3111]

	D		
	D		
	D		
	D		
	B		
	C		

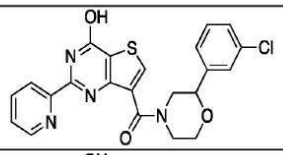
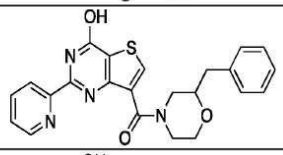
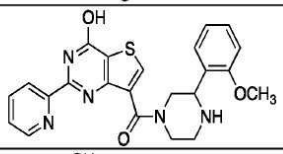
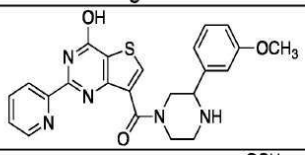
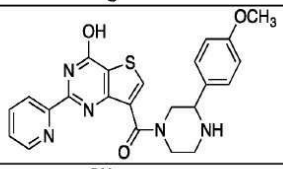
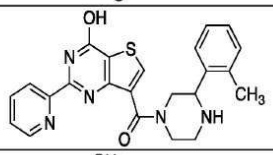
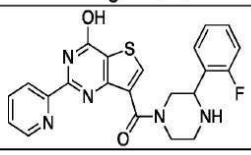
[3112]

	D		
	D		
	D		F
	D		
	D		

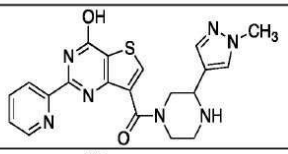
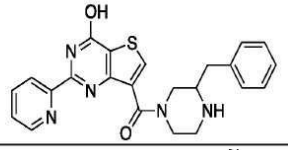
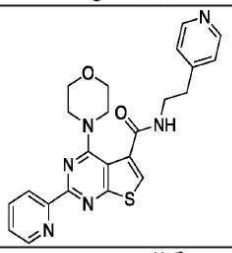
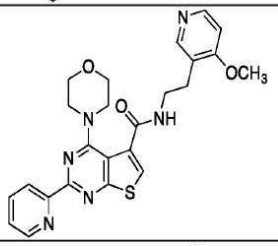
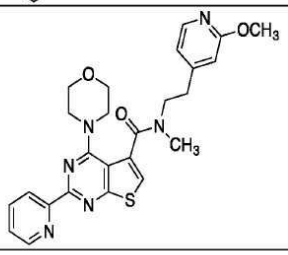
[3113]

	A		
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		

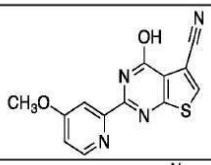
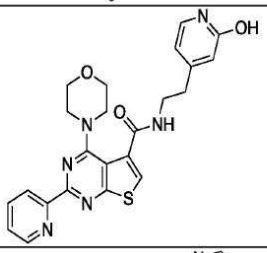
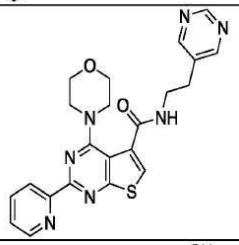
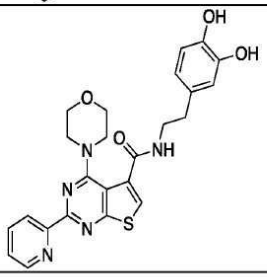
[3114]

	D		
	D		
	D		
	D		
	B		
	D		
	D		

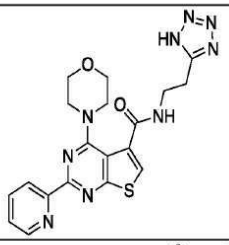
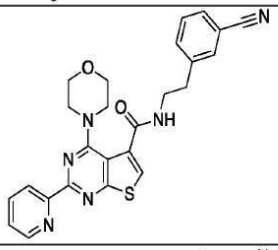
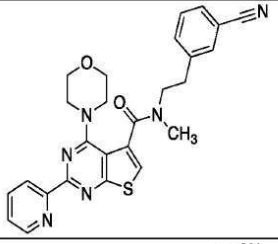
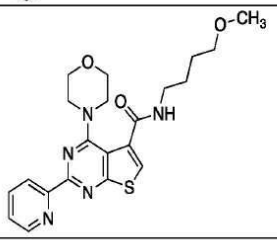
[3115]

	A		
	D		
	D		
	D		
	D		

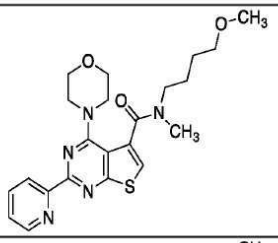
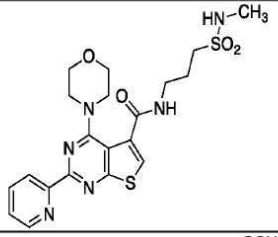
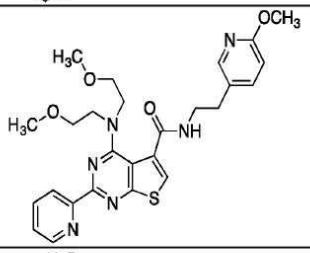
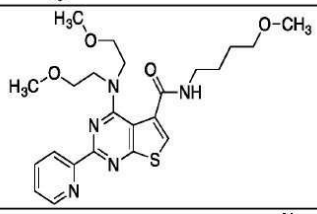
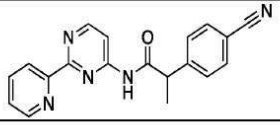
[3116]

	D		
	C		
	D		
	D		

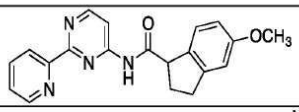
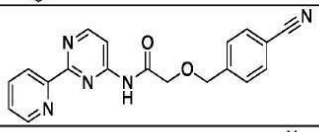
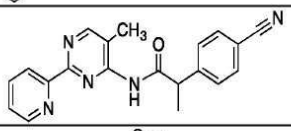
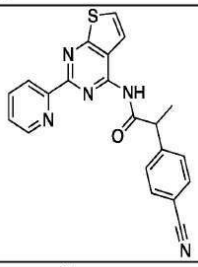
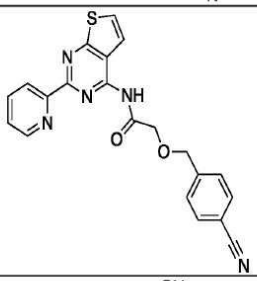
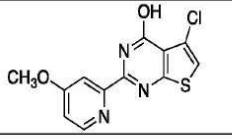
[3117]

	C		
	D		
	D		
	D		

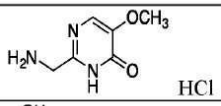
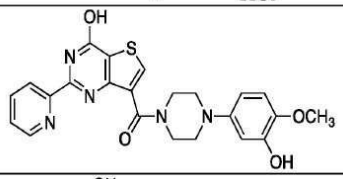
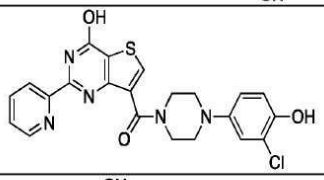
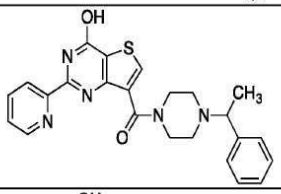
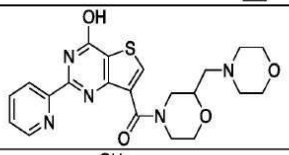
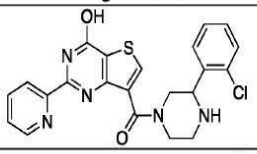
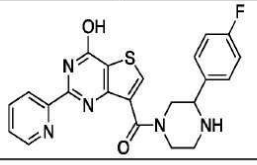
[3118]

	D		
	D		
	D		
	D		
	D		

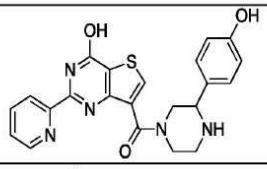
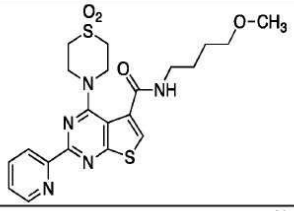
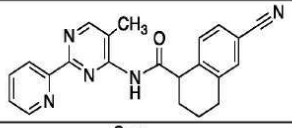
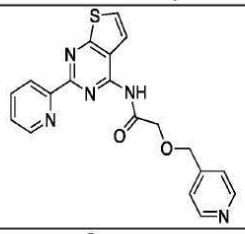
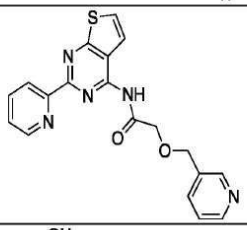
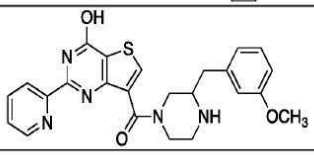
[3119]

	D		
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		

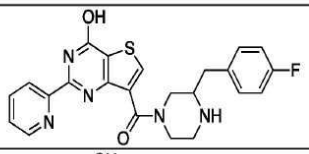
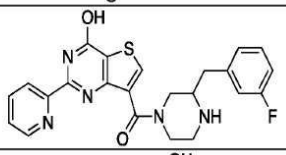
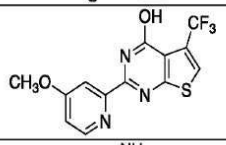
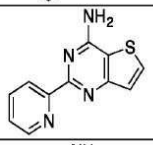
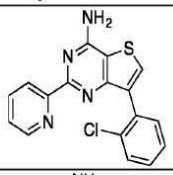
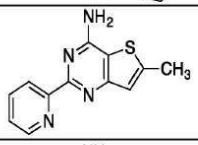
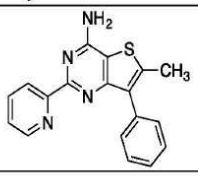
[3120]

	C		
	D		
	D		
	D		
	C		
	D		
	D		

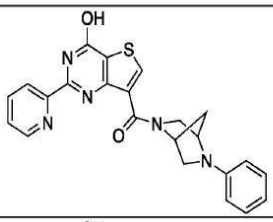
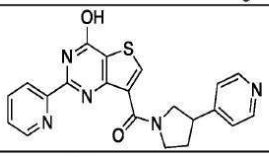
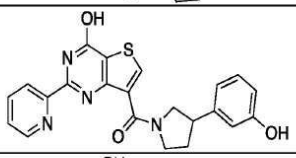
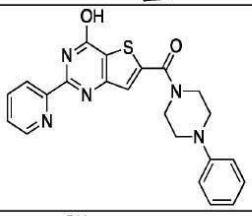
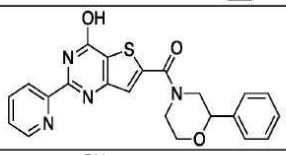
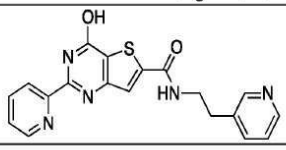
[3121]

	D		
	A		
	D		
	D		
	D		
	A		

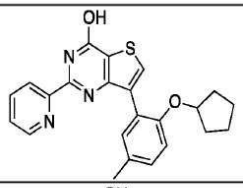
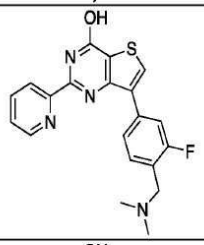
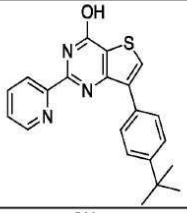
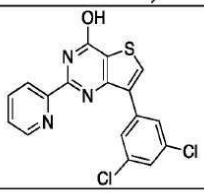
[3122]

	C		
	B		
	D		
	A		
	D		
	D		
	D		

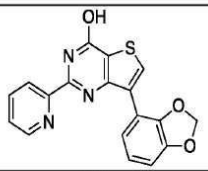
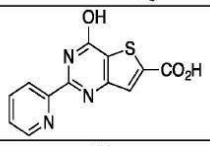
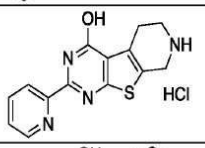
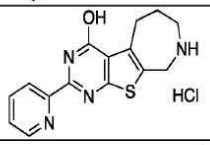
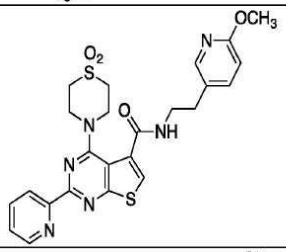
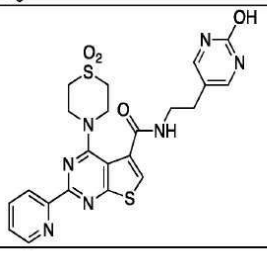
[3123]

	D		
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		

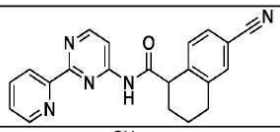
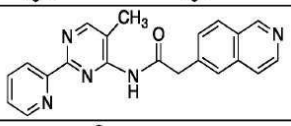
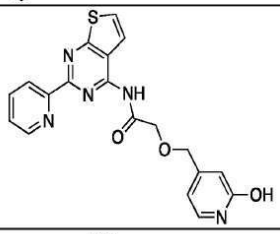
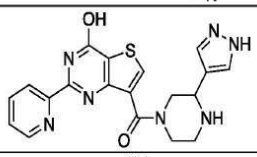
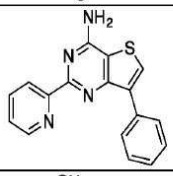
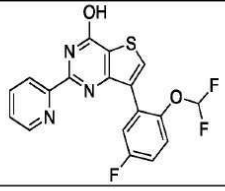
[3124]

	D		
	D		G
	D	D*	H
	D		G
	D		G

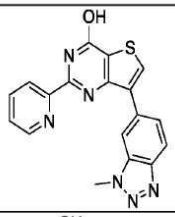
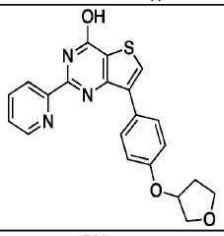
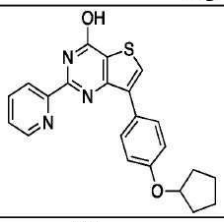
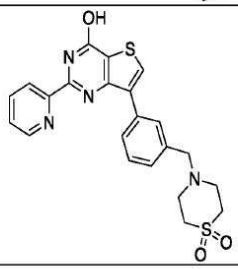
[3125]

	D		G
	C		
	D		
	B		
	C		
	A		

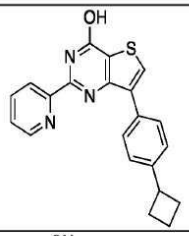
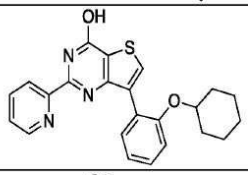
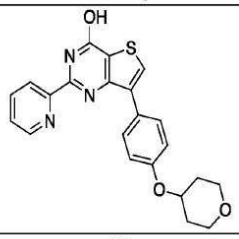
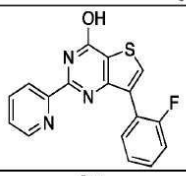
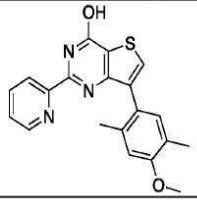
[3126]

	D		
	D		
	C		
	A		
	D		
	D		

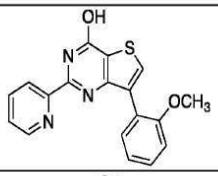
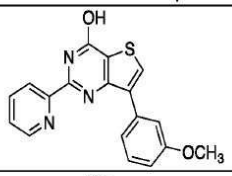
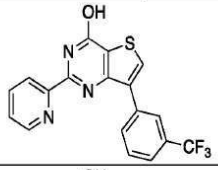
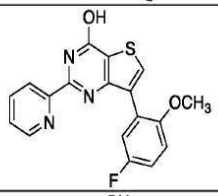
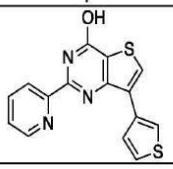
[3127]

	D		
	D		
	D		
	D		

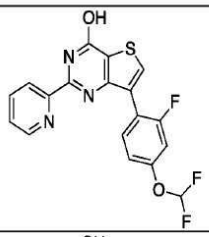
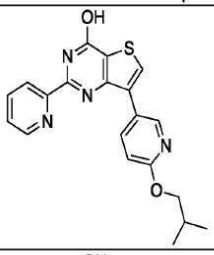
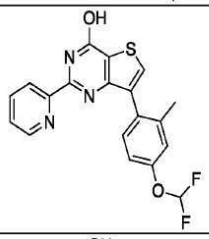
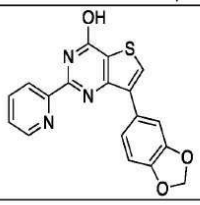
[3128]

	D		
	D		
	D		
	D		
	D		

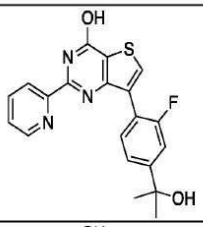
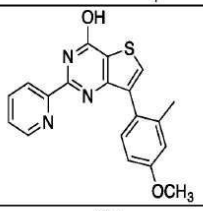
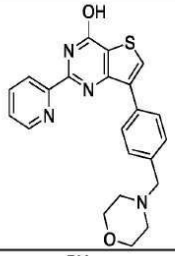
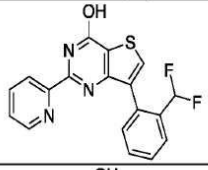
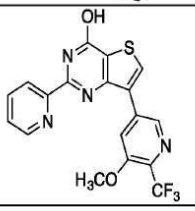
[3129]

	D		
	D		
	D		
	D	D*	G
	D		
	D		

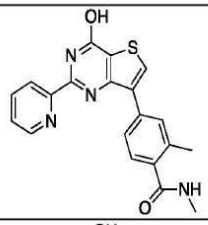
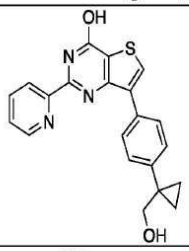
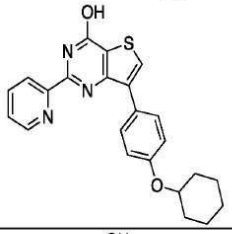
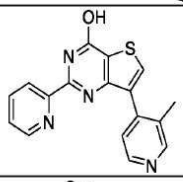
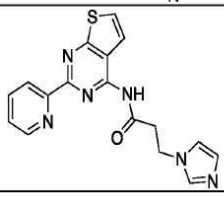
[3130]

	D		
	D	D*	F
	D		
	D		

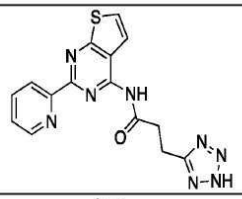
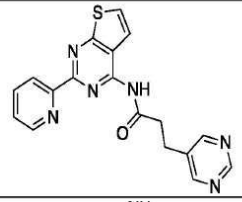
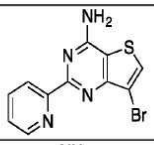
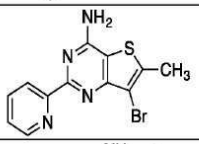
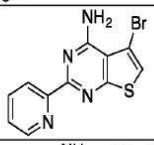
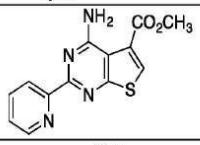
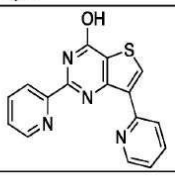
[3131]

	D		
	D		
	D		
	D		
	D		

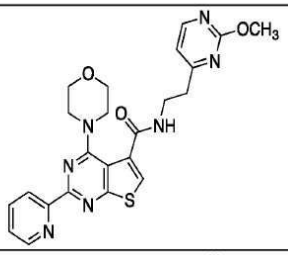
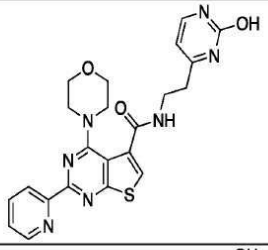
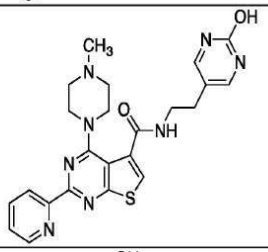
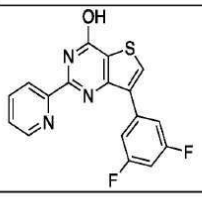
[3132]

	D		
	D		
	D		
	D		
	D		

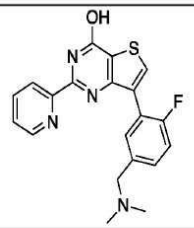
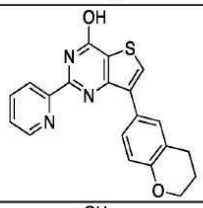
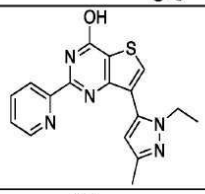
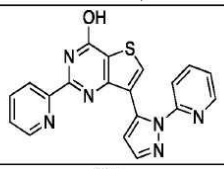
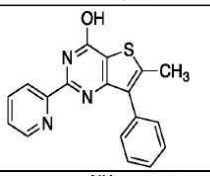
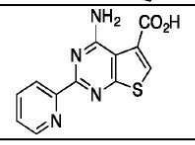
[3133]

	C		
	D		
	B		
	D		
	A		
	D		
	D	D*	E

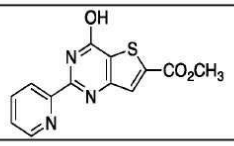
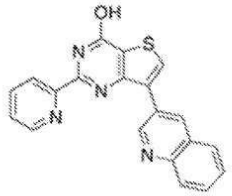
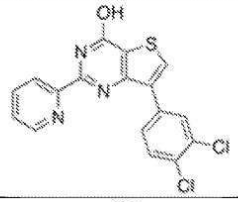
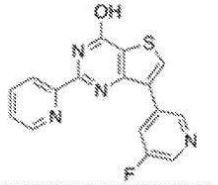
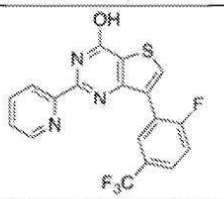
[3134]

	D		
	A		
	B		
	D		

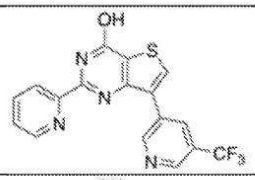
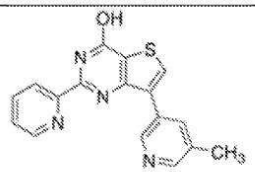
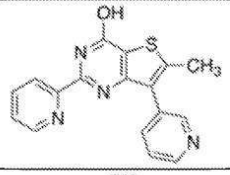
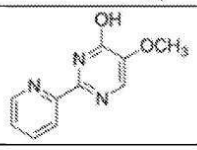
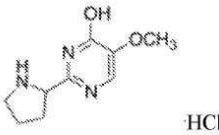
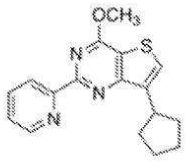
[3135]

	D		
	D		
	D		
	D		
	D		
	A		

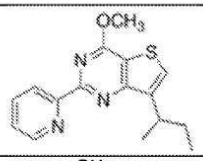
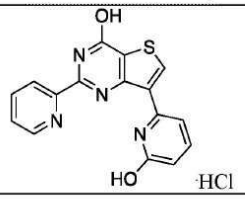
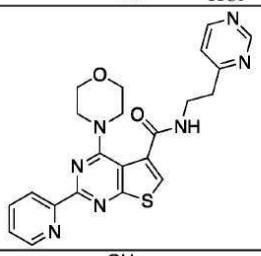
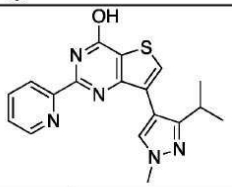
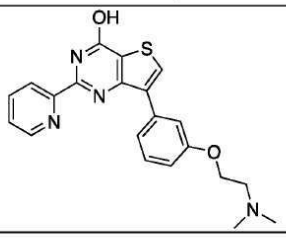
[3136]

	D		
	D		
	D		
	D		
	D		

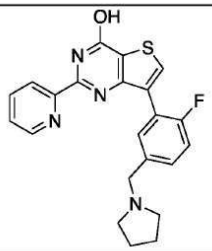
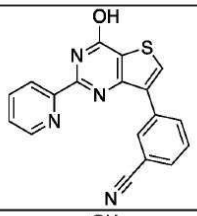
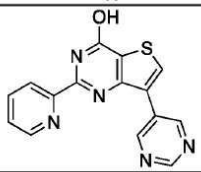
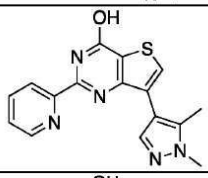
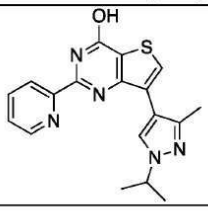
[3137]

	D		
	D		
	D		
	D		
 ·HCl	C		
	D		

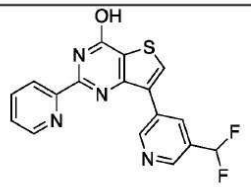
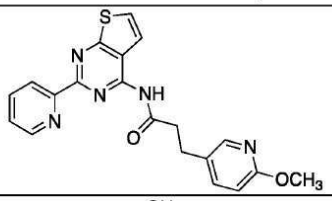
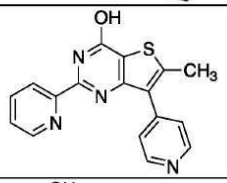
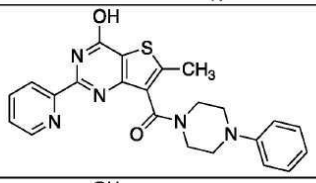
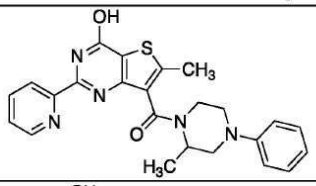
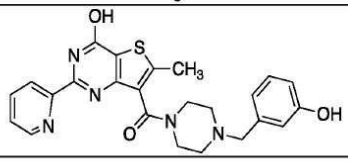
[3138]

	D		
		D*	
		A*	
		D*	
		D*	

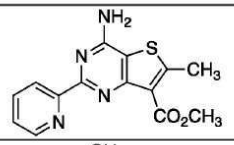
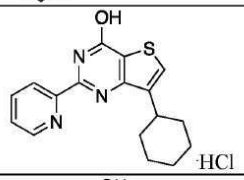
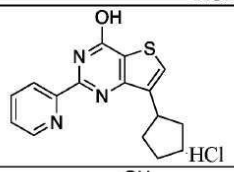
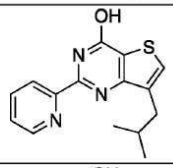
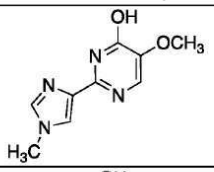
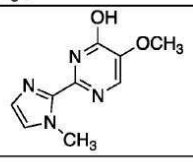
[3139]

		D*	
		D*	
		0*	
		D*	
		D*	

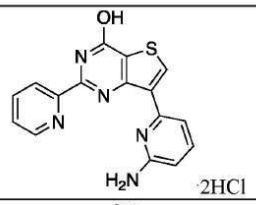
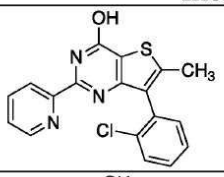
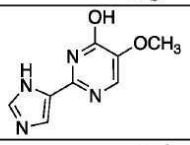
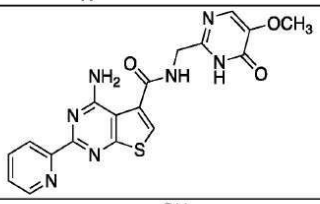
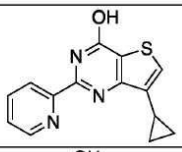
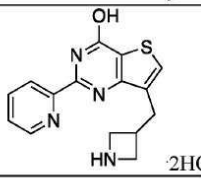
[3140]

		D*	
		D*	
		D*	
		D*	
		D*	
		B*	

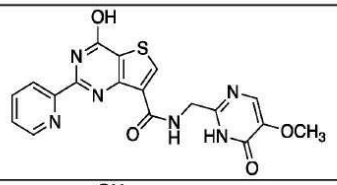
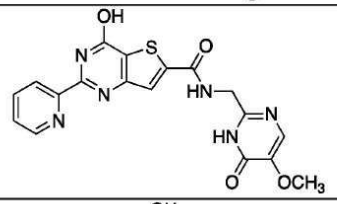
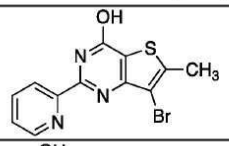
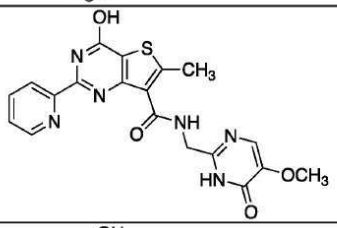
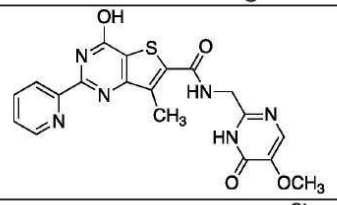
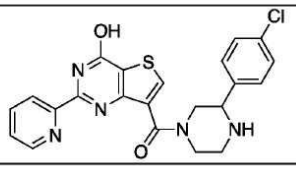
[3141]

		B*	
		D*	
		D*	
		D*	
		A*	
		C*	

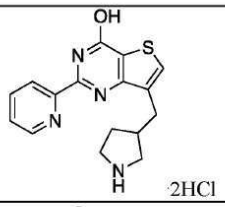
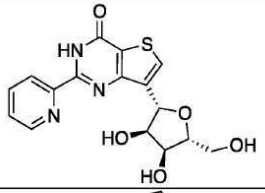
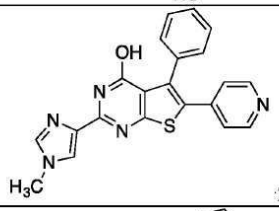
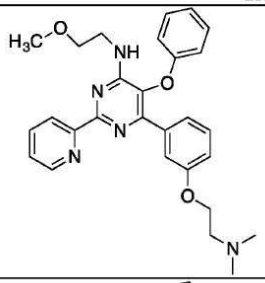
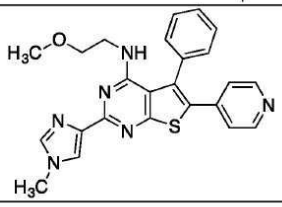
[3142]

		D*	
		D*	
		0*	
		0*	
		D*	
		B*	

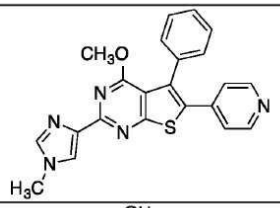
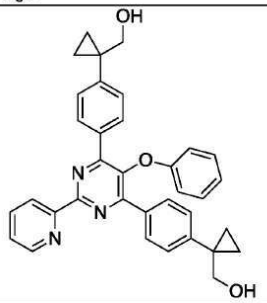
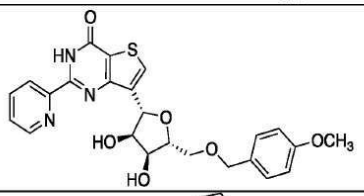
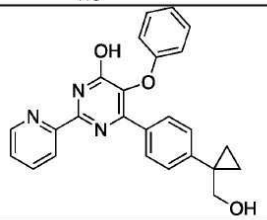
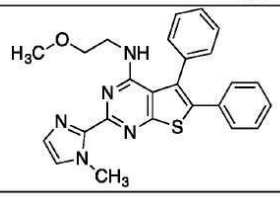
[3143]

		C*	
		B*	
		D*	
		0*	
		0*	
		D*	

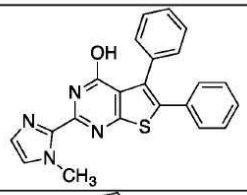
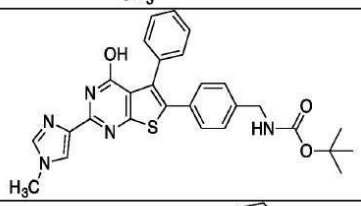
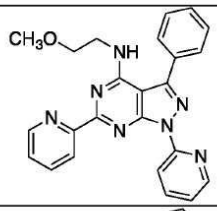
[3144]

 ·2HCl		0*	
		D*	
 ·2HCl		D*	
		D*	
		D*	

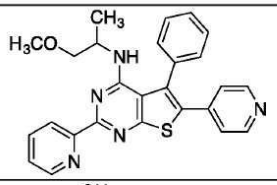
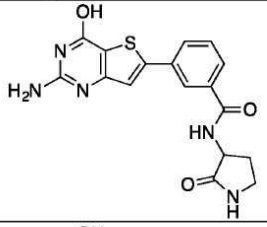
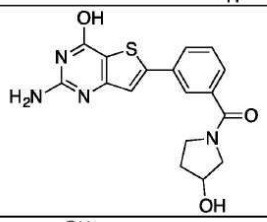
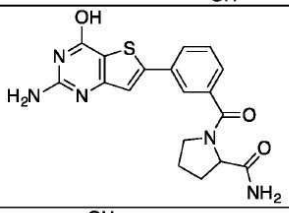
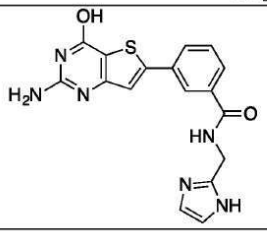
[3145]

		D*	
		D*	
		A*	
		D*	
		D*	F

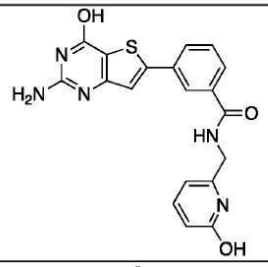
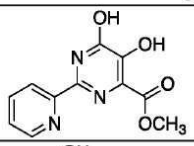
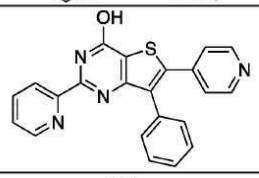
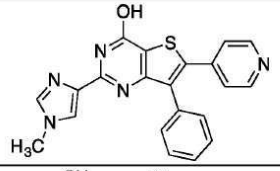
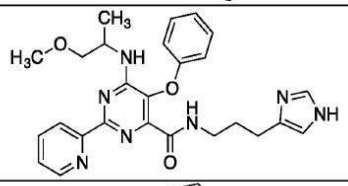
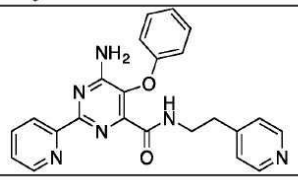
[3146]

		D*	
		B*	
		D*	
		D*	
		D*	

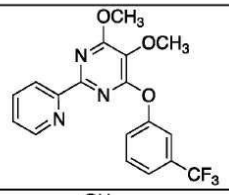
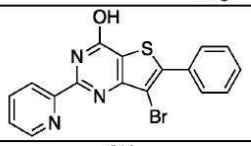
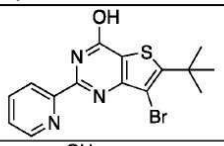
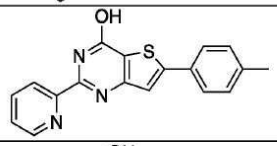
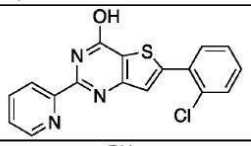
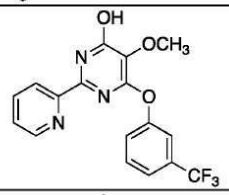
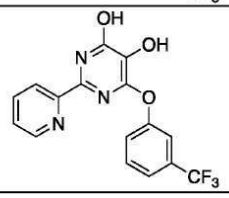
[3147]

		C*	
		0*	
		A*	
		C*	
		A*	

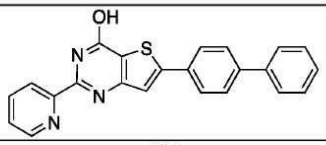
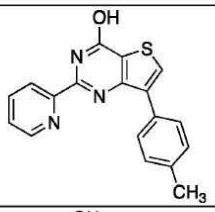
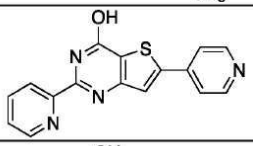
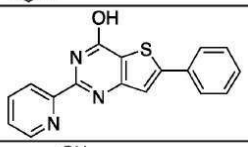
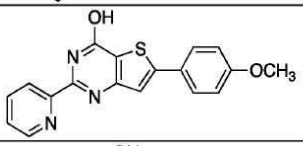
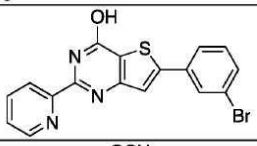
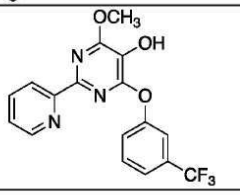
[3148]

		A*	
		B*	
		D*	
		D*	
		D*	
		D*	

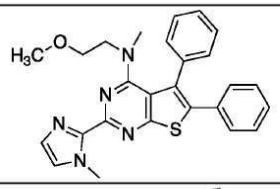
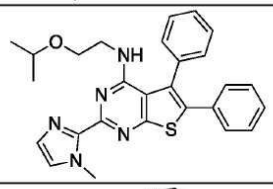
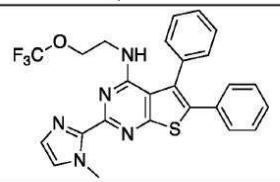
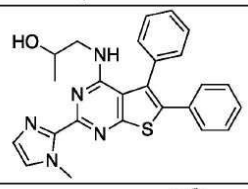
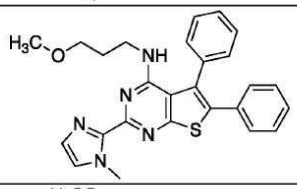
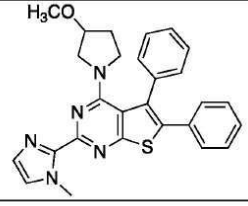
[3149]

		D*	
		D*	
		D*	
		D*	
		D*	
		D*	
		D*	

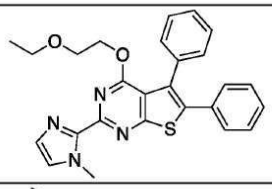
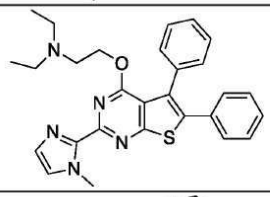
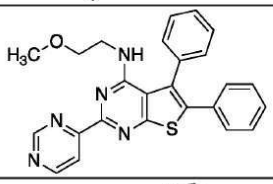
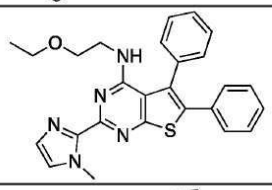
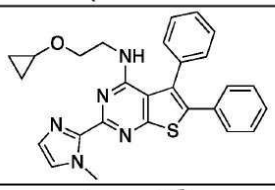
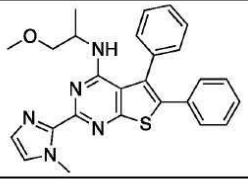
[3150]

		D*	
		D*	
		D*	
		D*	
		D*	
		D*	
		A*	

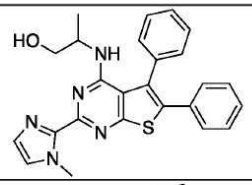
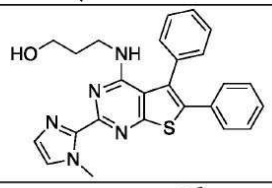
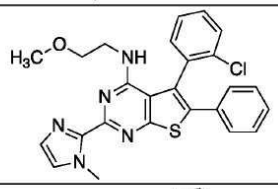
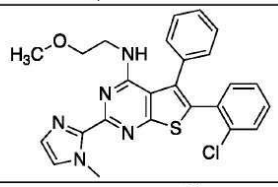
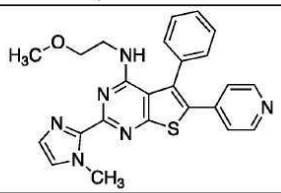
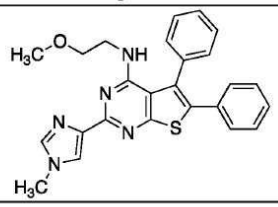
[3151]

		D*	E
		D*	
		D*	
		D*	
		D*	F
		D*	F

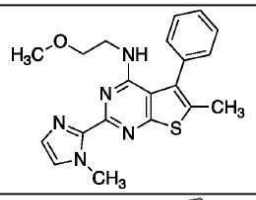
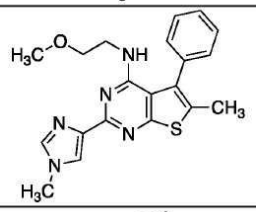
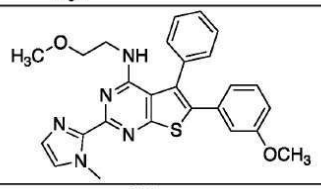
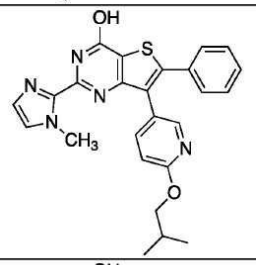
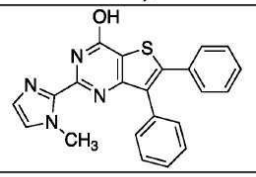
[3152]

		D*	
		D*	
		C*	
		D*	F
		D*	
		D*	F

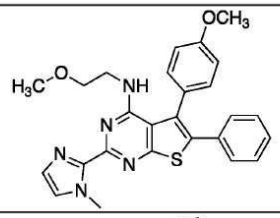
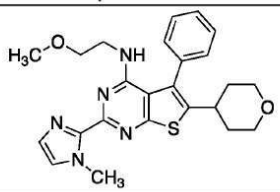
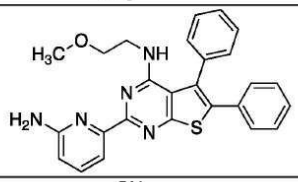
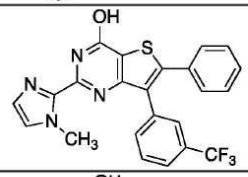
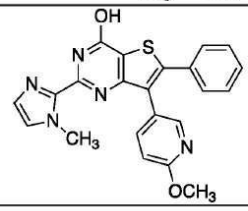
[3153]

		D*	
		D*	
		D*	E
		D*	F
		D*	
		D*	E

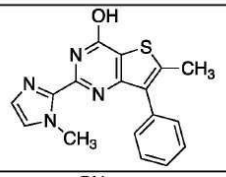
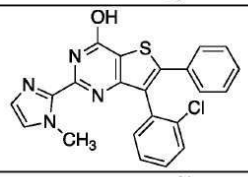
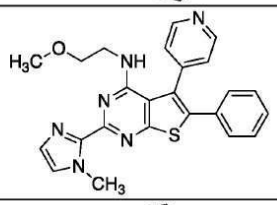
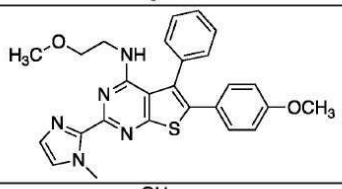
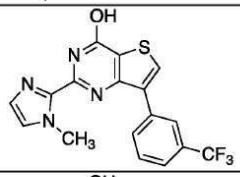
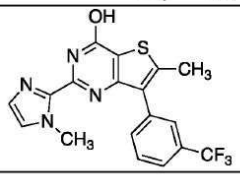
[3154]

		D*	F
		D*	
		D*	
		D*	G
		C*	

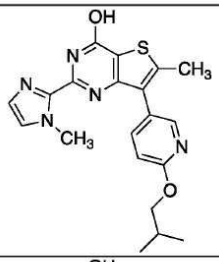
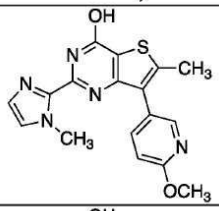
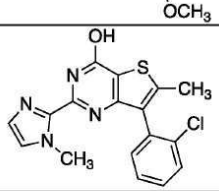
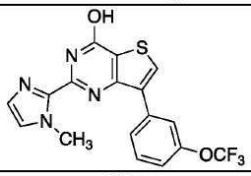
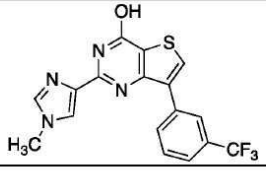
[3155]

		D*	F
		D*	
		D*	
		B*	
		D*	F

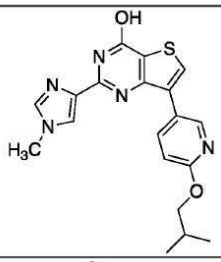
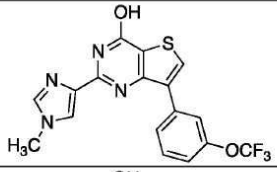
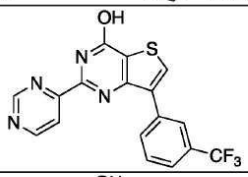
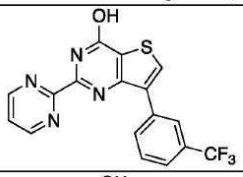
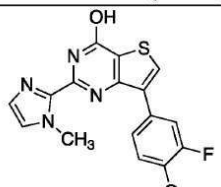
[3156]

		D*	
		D*	G
		D*	
		D*	G
		D*	E
		D*	G

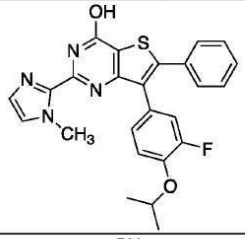
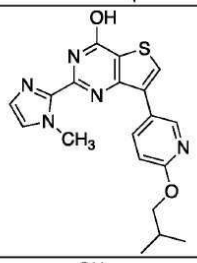
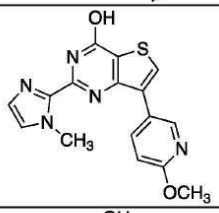
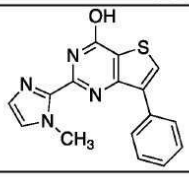
[3157]

		D*	
		B*	
		D*	G
		D*	G
		D*	

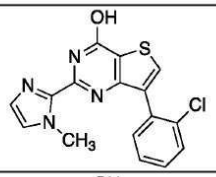
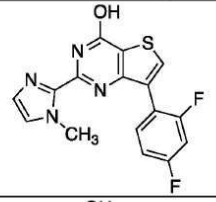
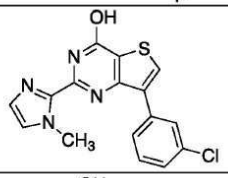
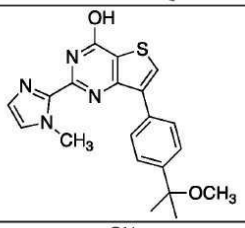
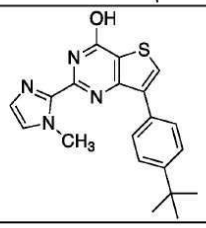
[3158]

		D*	
		D*	
		D*	E
		D*	
		D*	

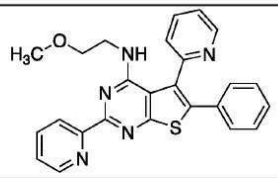
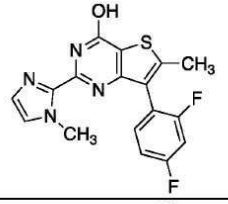
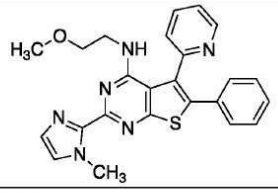
[3159]

		D*	
		D*	
		D*	G
		D*	
		D*	

[3160]

		D*	
		D*	
		D*	
		D*	
		D*	

[3161]

		D*	
		D*	
		D*	F

* = 10 μM 에서 시험

주석: 보고된 각각의 화합물에 대한 저해율% 결정에 대해서 사용된 것과 동일한 검정을 통해서 IC_{50} 값을 결정하였다.

A = 1-25% 저해. B = 25-50% 저해. C = 51-75% 저해. D = 76-100% 저해.

[3162] E = > 1000nM IC_{50}, F = 501-1000nM IC_{50}, G = 100-500nM IC_{50}, H = < 100nM IC_{50}.

[3163] 실시예 4

[3164] <u>마우스 TNF 알파 및 IL6 정량 검정을 위한 프로토콜</u>

[3165] 세포주: 에빌슨 뮤린(Abelson murine) 백혈병 바이러스 형질전환된 대식세포 세포주 RAW 264.7을 ATCC로부터 구입하였고, 37℃에서 5% CO^2를 갖는 가습 인큐베이터에서 페니실린(100U/mℓ), 스트렙토마이신(100㎍/mℓ), 및 10% 열불활성화된 FBS가 보충된 완전 DMEM-고 글루코스 배지 중에서 성장시켰다.

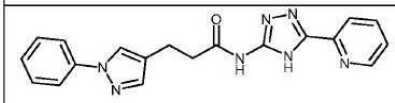
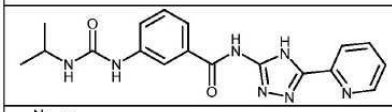
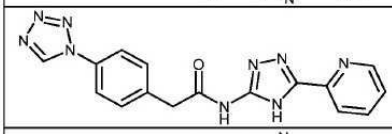
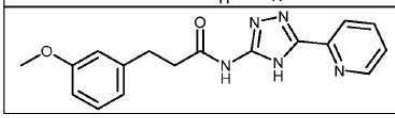
[3166] 방법: 세포를 40000개 세포/웰 밀도로 96-웰 플레이트에 플레이팅하였다. 3시간 인큐베이션 후, 대식세포를 DMEM와 0.5% FBS로 밤새 굶겼다. 다음 날, 시험될 소분자를 30μM의 최종 농도(0.3% DMSO 사용)로 세포에 첨가하고, 3시간 후 LPS로 자극시켰다(100ng/mℓ). LPS 자극 후 세포를 37℃에서 16h 동안 인큐베이션시켰다. 인큐베이션 기간 후, 배양 배지를 수집하고, LPS-유도된 TNFα 및 IL6 사이토카인의 생산을 ELISA 검출 키트를 사용하여 측정하였다.

[3167] 샌드위치 ELISA: ELISA Immunoassays Quantikine Mouse TNF-알파(카탈로그 번호 MTA00B) 및 IL6(카탈로그 번호 M6000B)을 R&D 시스템즈사(미국 미네소타주 미네아폴리스 소재)로부터 구입하였다. 이러한 4.5시간 고체상 ELISA를 사용하여 대식세포 배양 상청액에서 마우스 TNFα 또는 IL6 수준을 측정하였다. 검정을 제조사 설명서에 따라서 실시하였다.

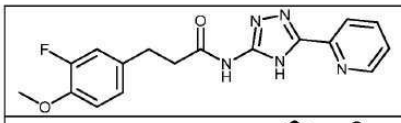
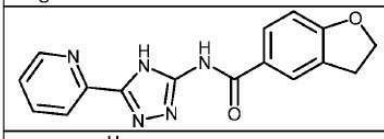
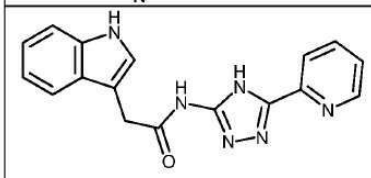
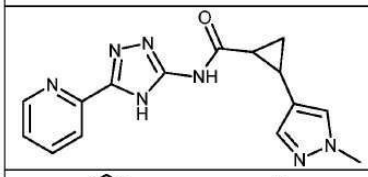
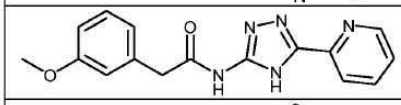
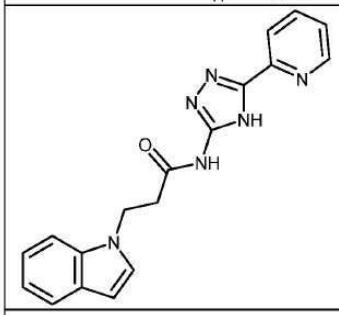
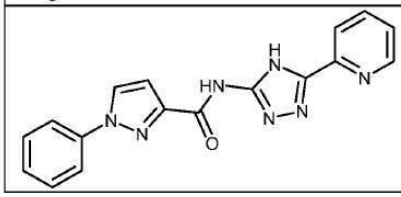
[3168] 표 6은 상기에 기재된 세포 검정에서 시험된 선택된 화합물에 대한 저해율 데이터를 나타낸다.

표 6

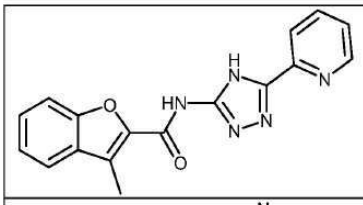
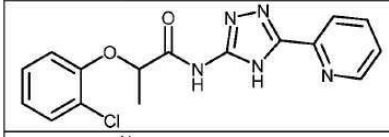
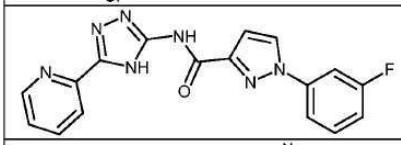
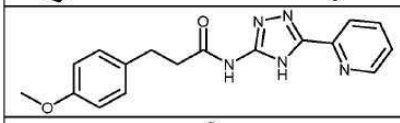
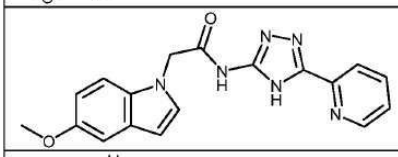
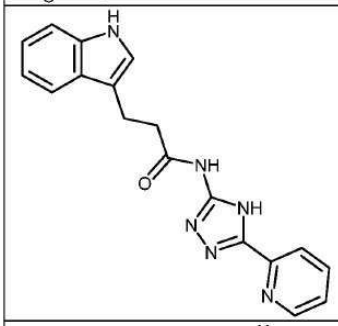
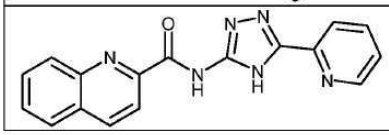
RAW 264.7 뮤린 백혈병 바이러스 형질주입된 대식세포 세포주에서 30μM에서 IL-6 및 TNFα 저해율 %

화합물	IL-6	TNF-α
	B	A
	0	A
	0	A
	0	A

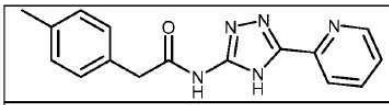
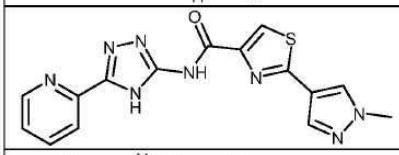
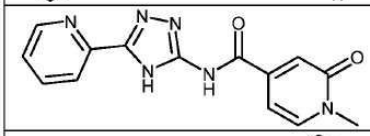
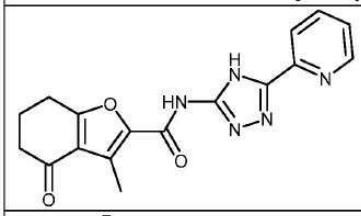
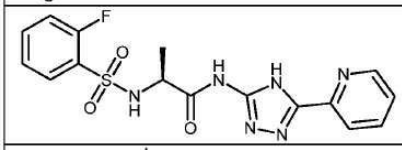
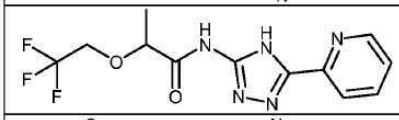
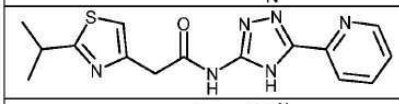
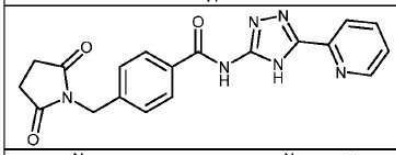
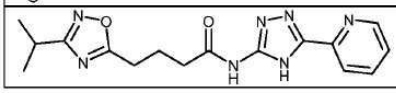
[3169]

	A	B
	A	0
	B	A
	0	A
	B	A
	A	A
	A	A

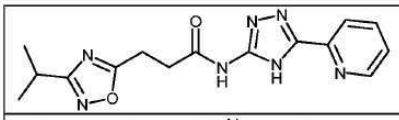
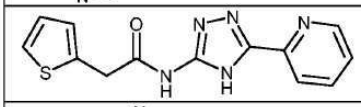
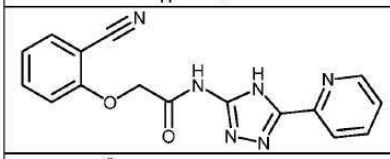
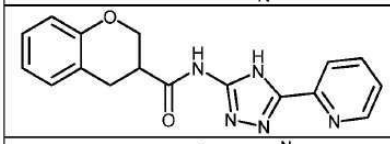
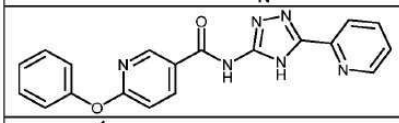
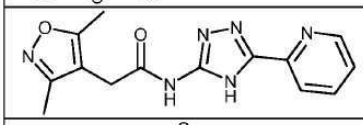
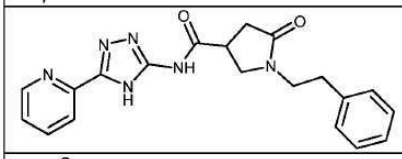
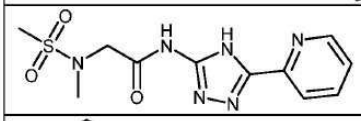
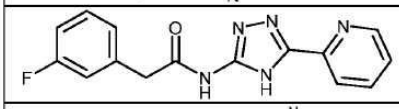
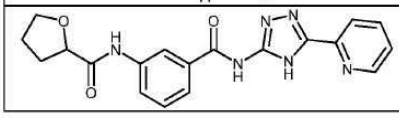
[3170]

	0	A
	B	A
	B	0
	A	0
	B	A
	C	0
	A	0

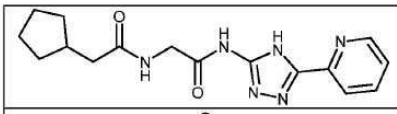
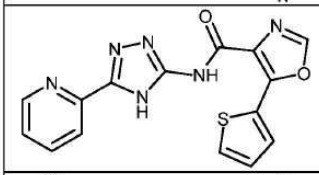
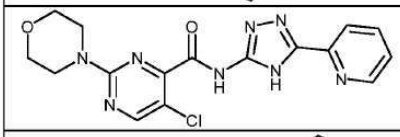
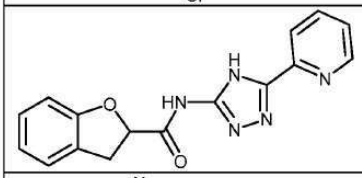
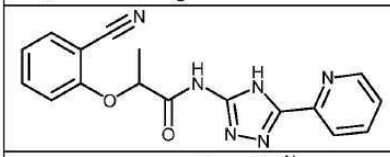
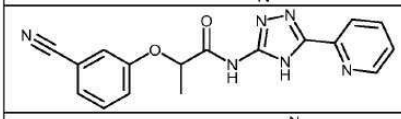
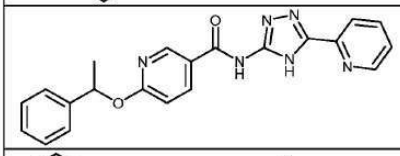
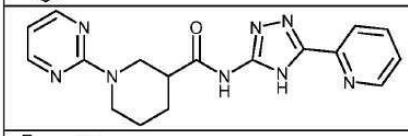
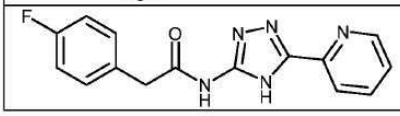
[3171]

	A	0
	C	A
	0	A
	A	0
	C	A
	0	A
	A	0
	0	A
	0	A

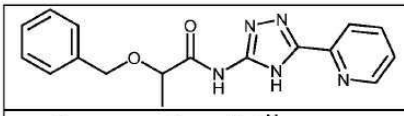
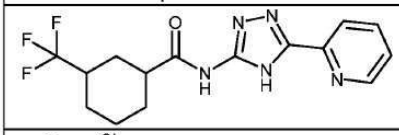
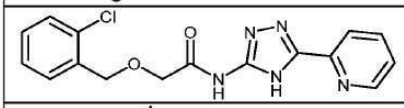
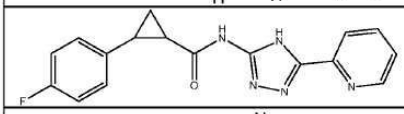
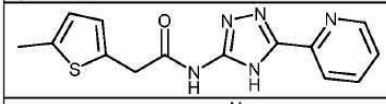
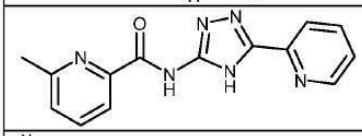
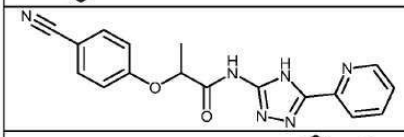
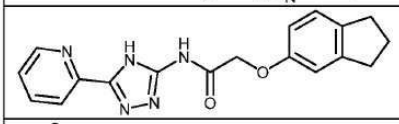
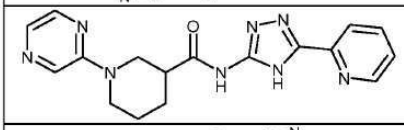
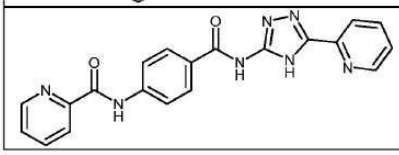
[3172]

	A	0
	A	A
	A	0
	B	A
	B	A
	A	0
	A	0
	0	A
	A	0
	A	0

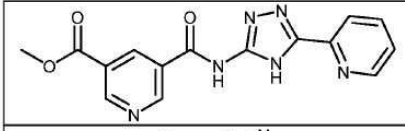
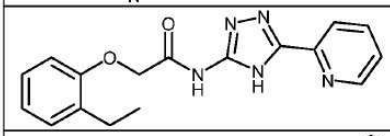
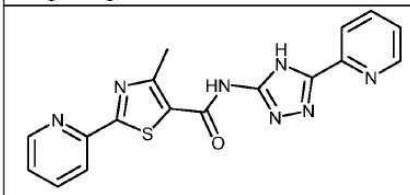
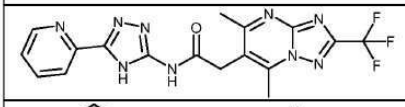
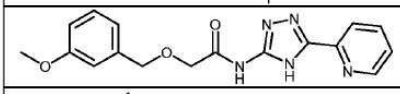
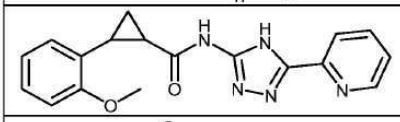
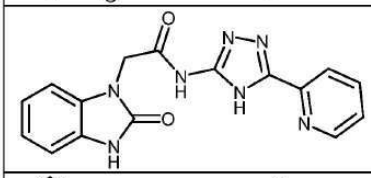
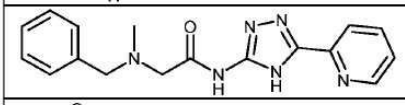
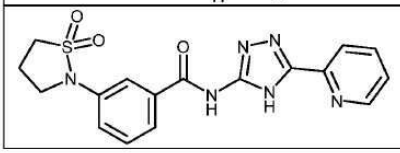
[3173]

	A	A
	B	A
	A	0
	A	0
	0	A
	A	0
	A	0
	0	A
	A	A

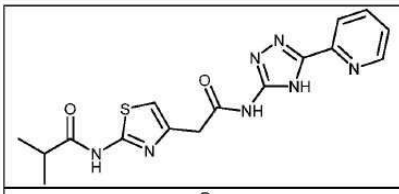
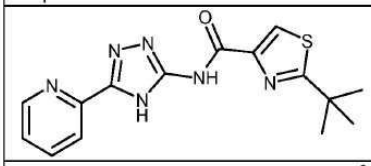
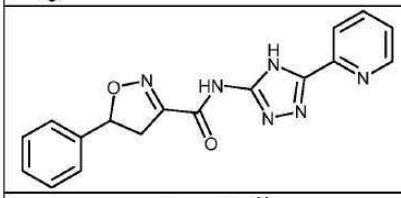
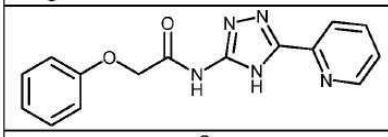
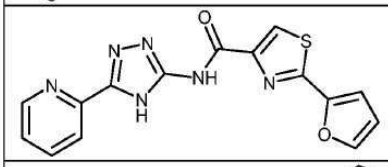
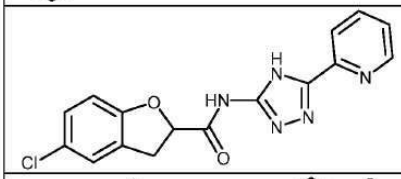
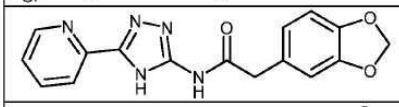
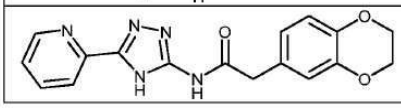
[3174]

	A	0
	A	0
	B	A
	A	A
	A	0
	A	0
	A	A
	A	0
	A	A
	0	A

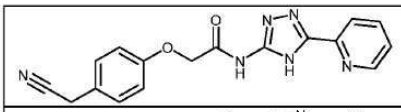
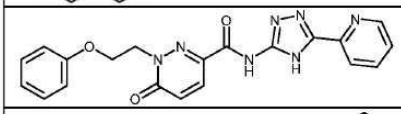
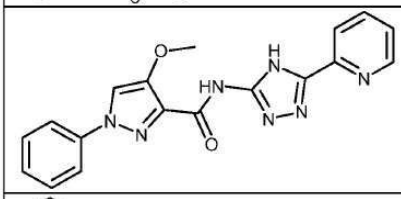
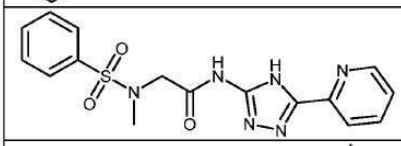
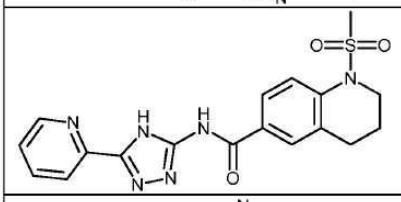
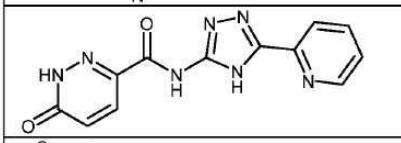
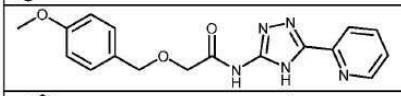
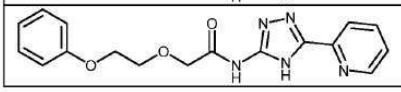
[3175]

	A	A
	B	0
	A	0
	0	A
	B	A
	B	A
	A	A
	B	A
	A	A

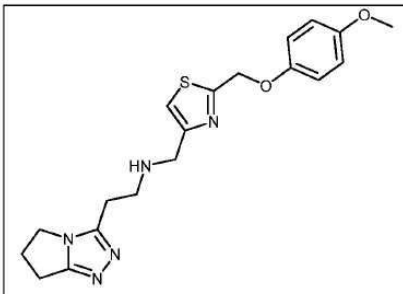
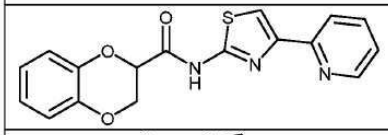
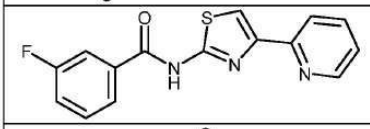
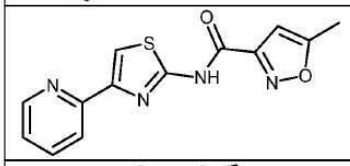
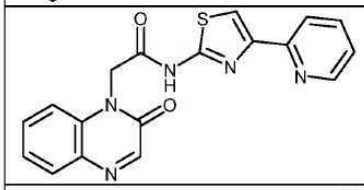
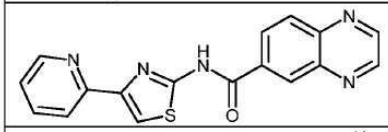
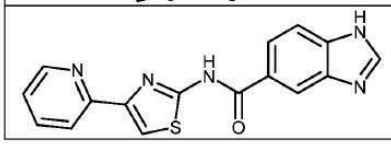
[3176]

	0	A
	A	0
	B	A
	A	0
	C	0
	C	A
	B	A
	0	A

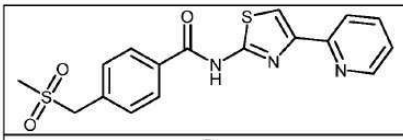
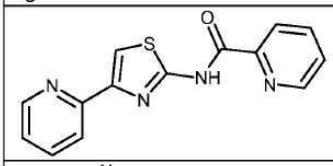
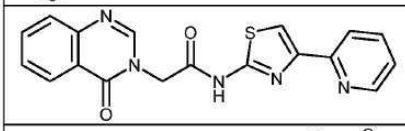
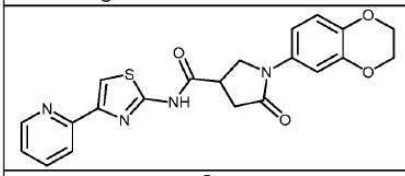
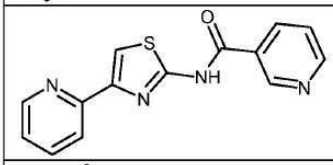
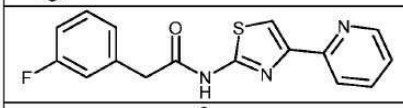
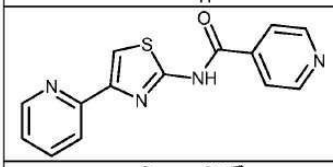
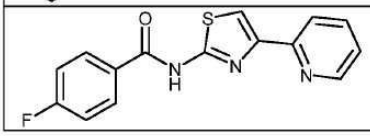
[3177]

	0	A
	B	0
	B	0
	A	0
	B	A
	B	A
	B	A
	0	A

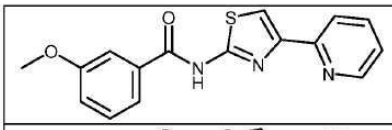
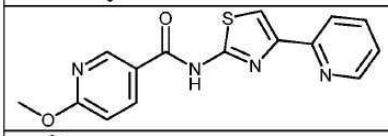
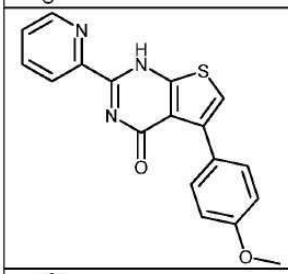
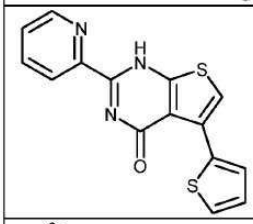
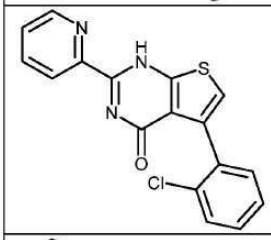
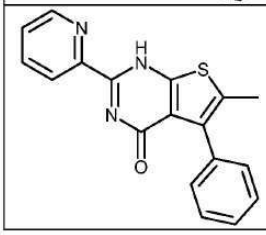
[3178]

	A	0
	0	A
	A	0
	D	0
	C	0
	C	0
	B	A

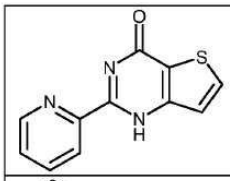
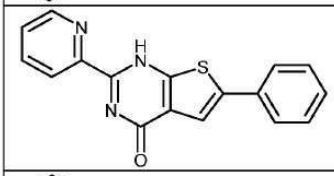
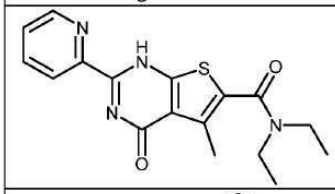
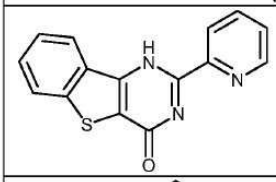
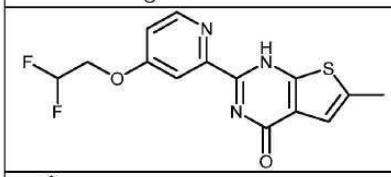
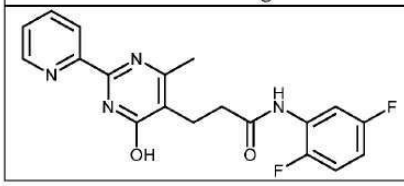
[3179]

	0	A
	C	A
	C	A
	B	A
	A	A
	A	A
	B	A
	B	B

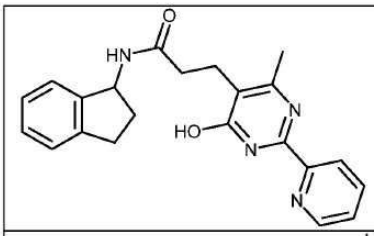
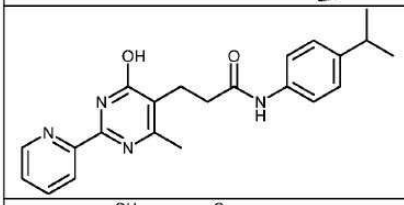
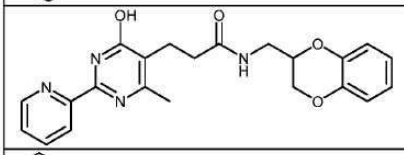
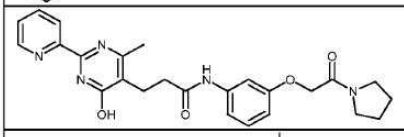
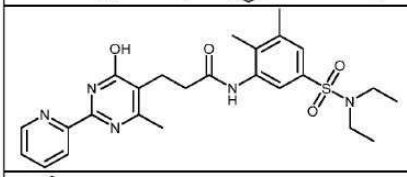
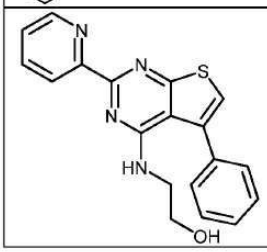
[3180]

	A	0
	D	C
	B	A
	0	A
	0	A
	0	A

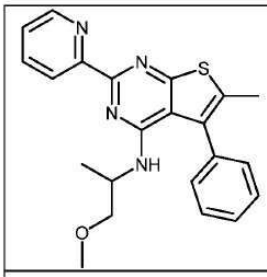
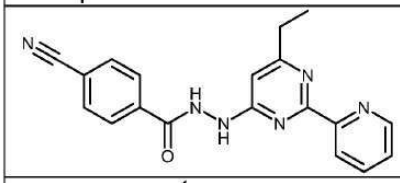
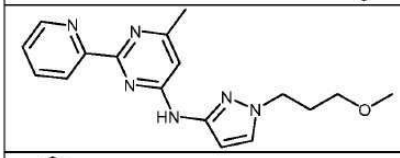
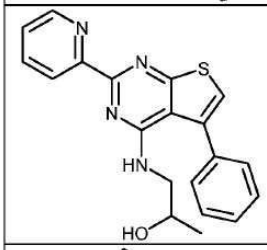
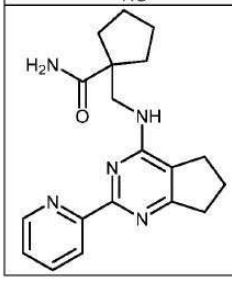
[3181]

	A	0
	C	D
	A	A
	D	D
	A	A
	A	A

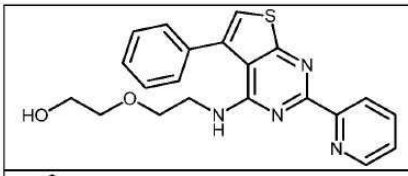
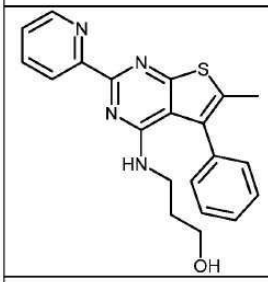
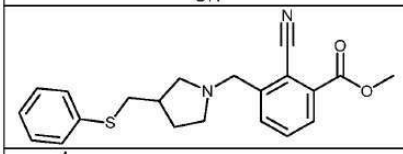
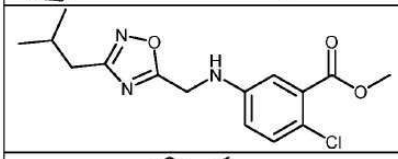
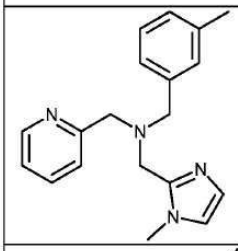
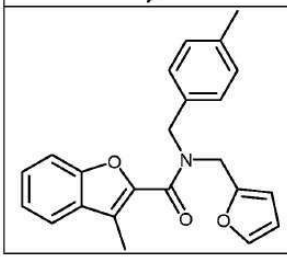
[3182]

	B	B
	0	A
	0	A
	0	A
	0	A
	A	0

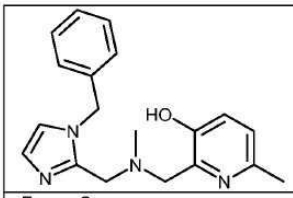
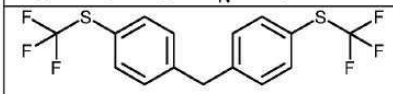
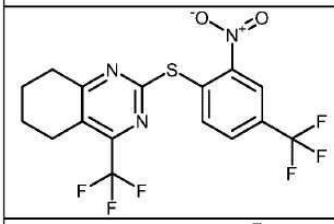
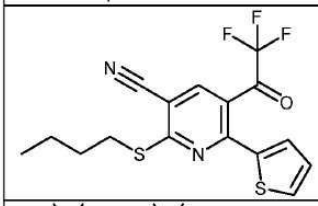
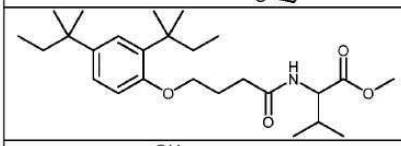
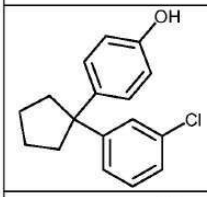
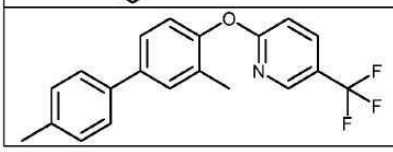
[3183]

	D	D
	D	D
	B	0
	B	A
	B	A

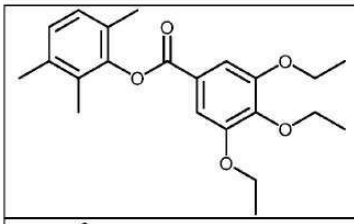
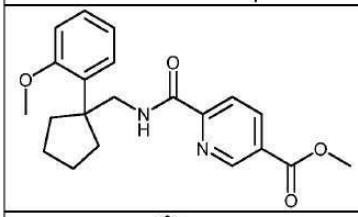
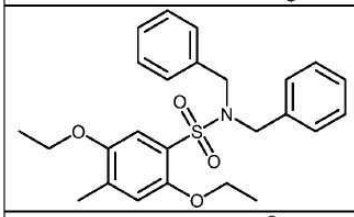
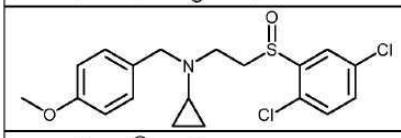
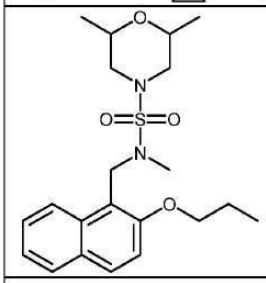
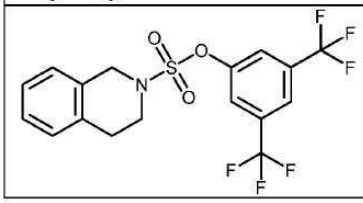
[3184]

	A	A
	A	A
	B	0
	B	A
	B	A
	A	0

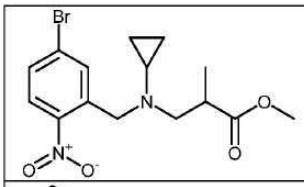
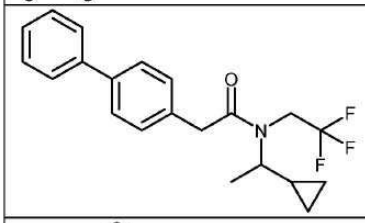
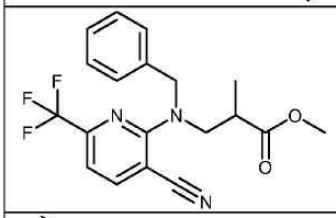
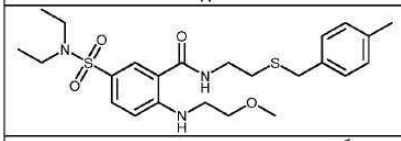
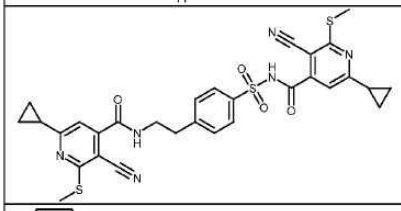
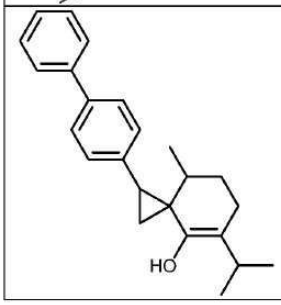
[3185]

	A	0
	A	0
	0	A
	C	0
	B	B
	D	D
	0	A

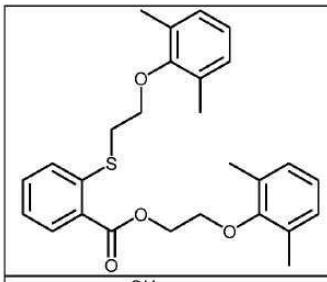
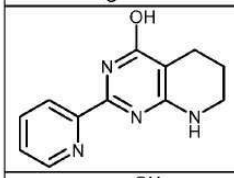
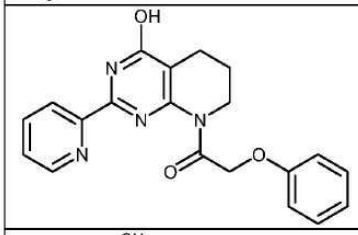
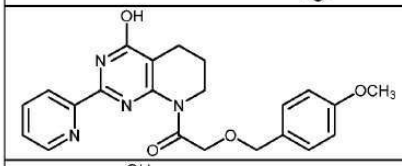
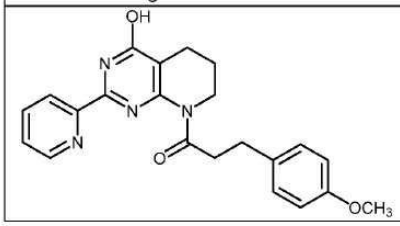
[3186]

	C	A
	0	A
	A	A
	0	A
	A	C
	C	0

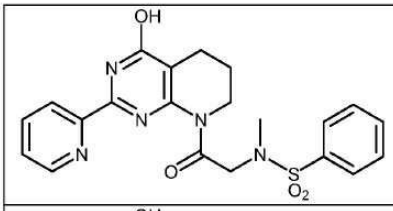
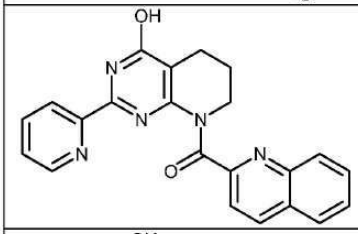
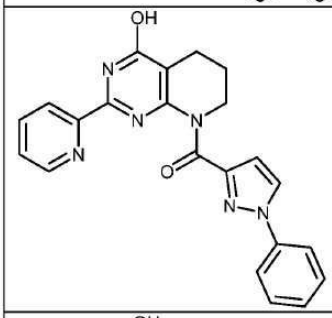
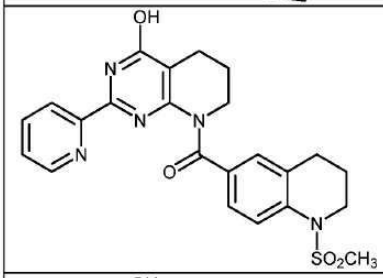
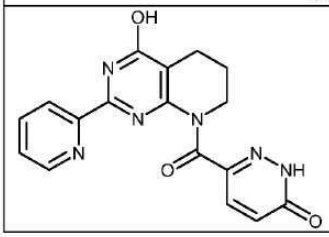
[3187]

	B	0
	A	A
	B	0
	B	B
	A	B
	0	A

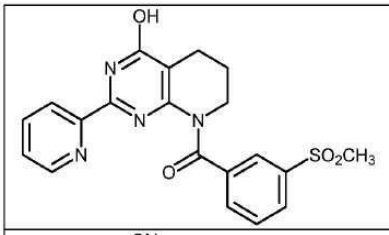
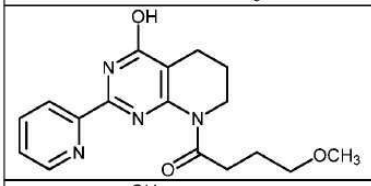
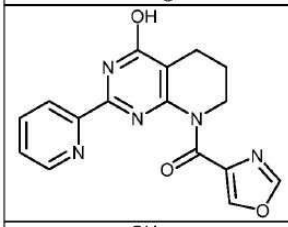
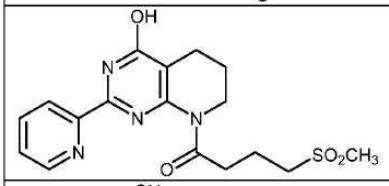
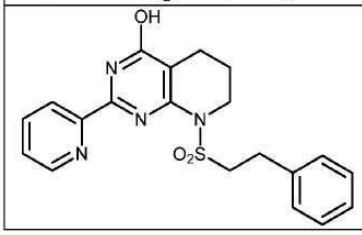
[3188]

	A	0
	B	A
	D	A
	C	A
	D	B

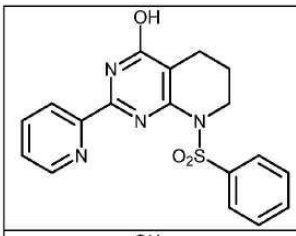
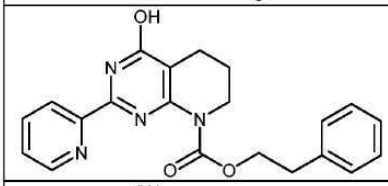
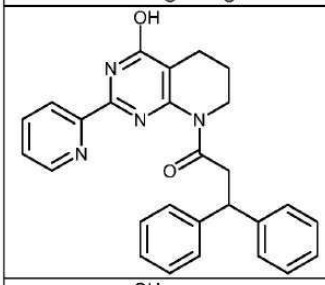
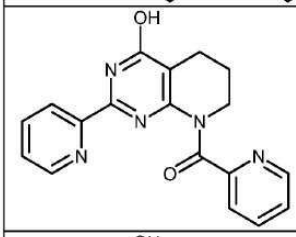
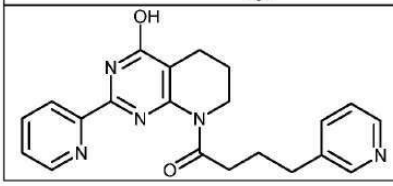
[3189]

	A	0
	D	A
	D	B
	D	A
	D	A

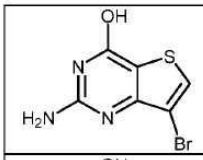
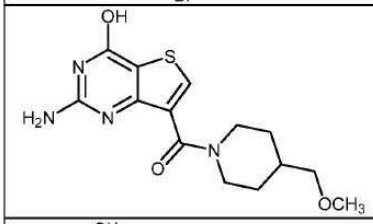
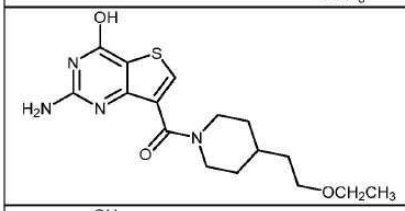
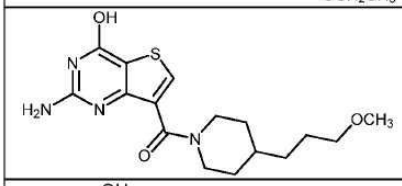
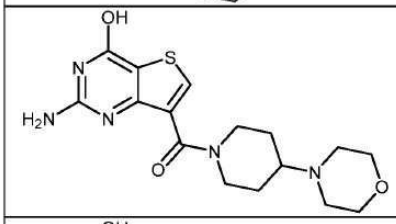
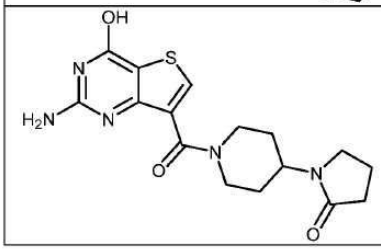
[3190]

	C	0
	D	A
	A	A
	B	0
	B	0

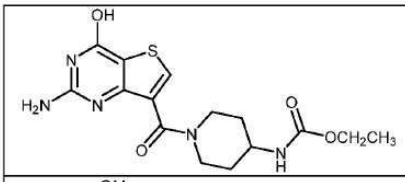
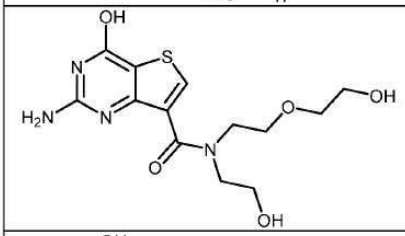
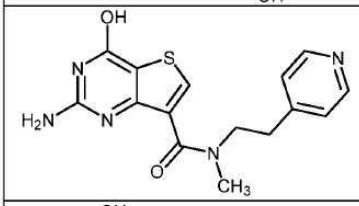
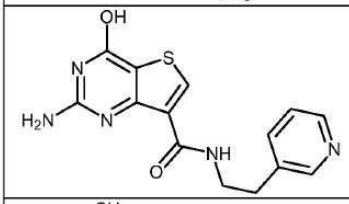
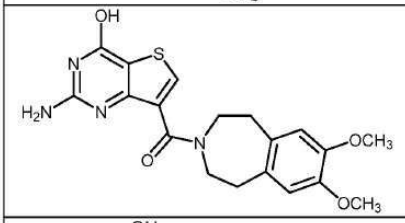
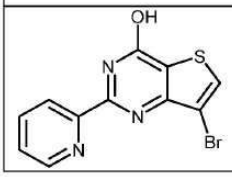
[3191]

	0	A
	D	B
	B	0
	A	A
	D	A

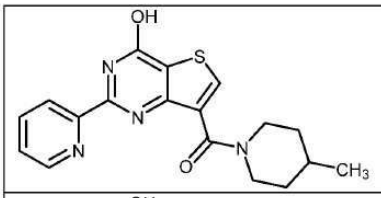
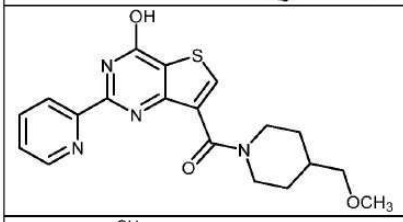
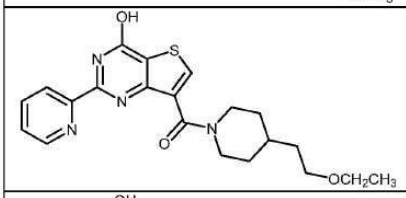
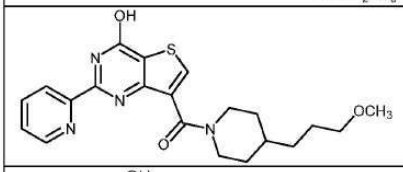
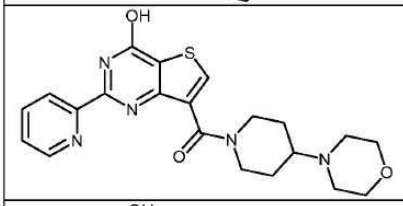
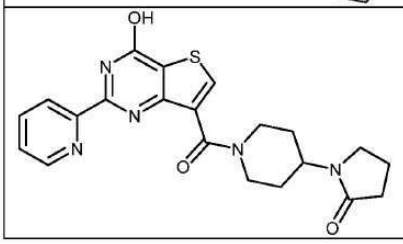
[3192]

	A	A
	A	A
	0	A
	0	A
	0	A
	A	0

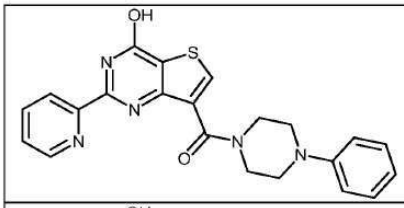
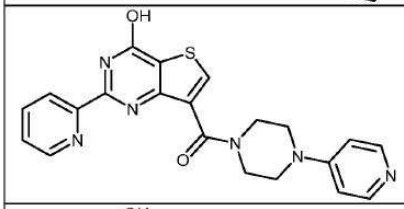
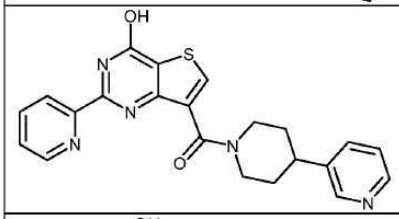
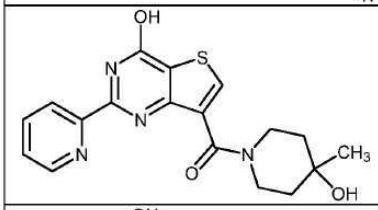
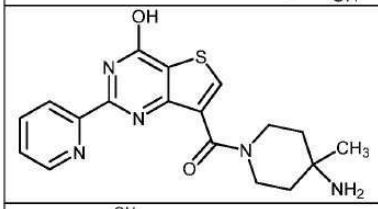
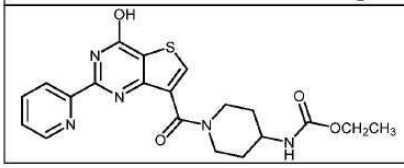
[3193]

	0	A
	A	0
	A	0
	A	A
	A	A
	D	D

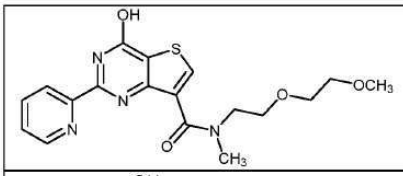
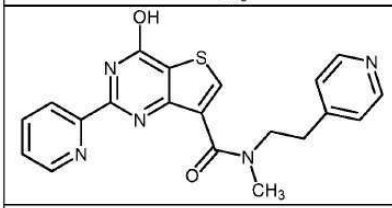
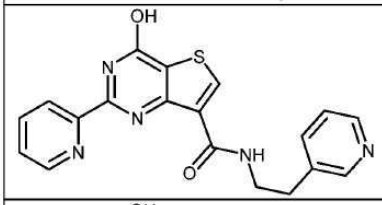
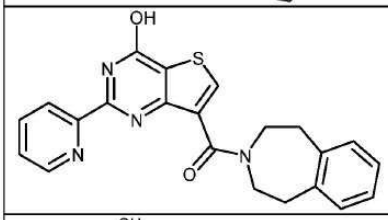
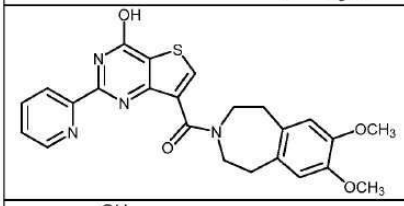
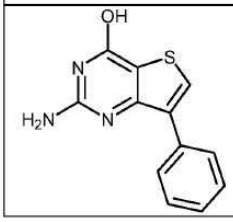
[3194]

	B	0
	D	A
	D	A
	C	A
	A	0
	A	B

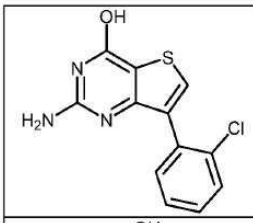
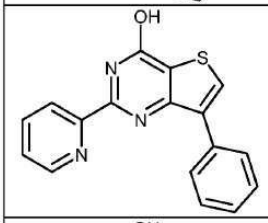
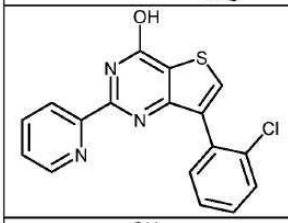
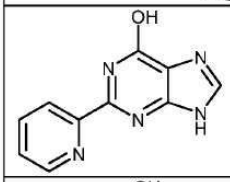
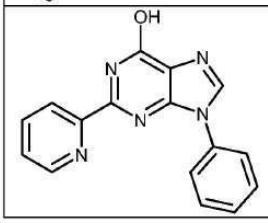
[3195]

	D	C
	A	0
	D	A
	C	0
	A	0
	C	0

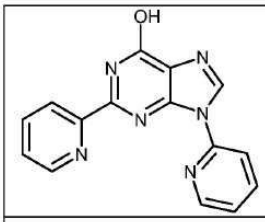
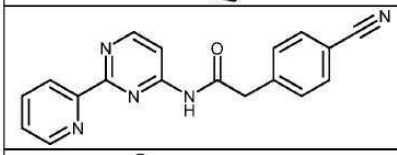
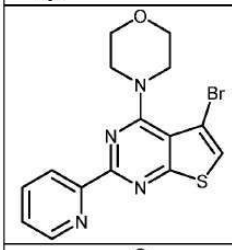
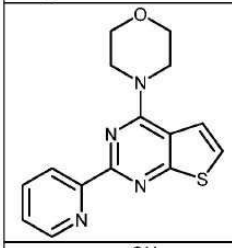
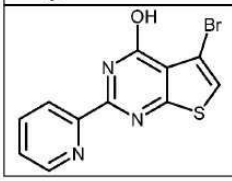
[3196]

	B	0
	C	0
	B	0
	C	0
	B	A
	A	0

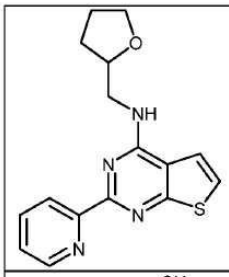
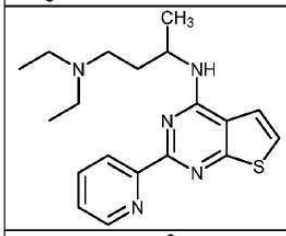
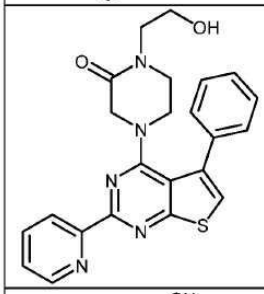
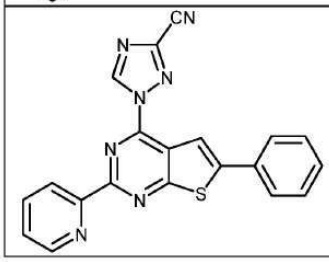
[3197]

	B	0
	D	C
	D	D
	D	D
	A	0

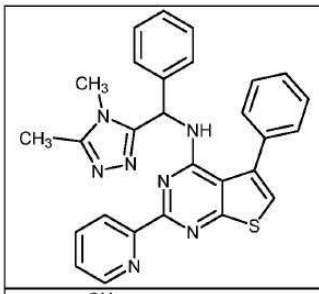
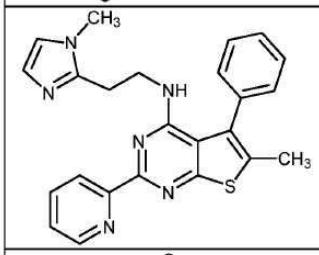
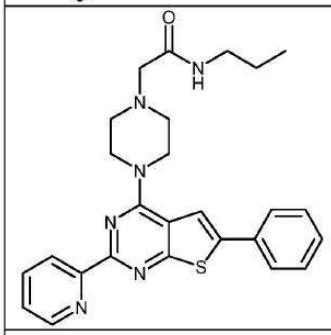
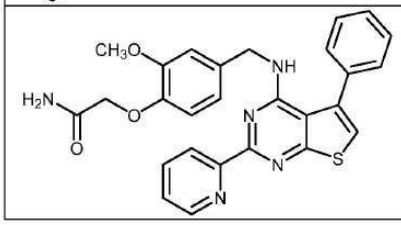
[3198]

	B	0
	A	A
	C	0
	A	A
	D	D

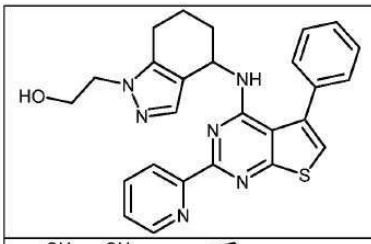
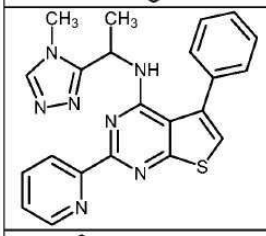
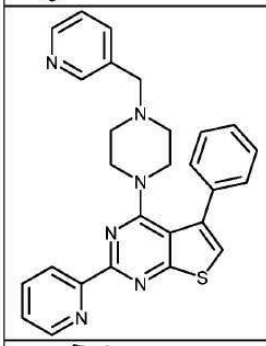
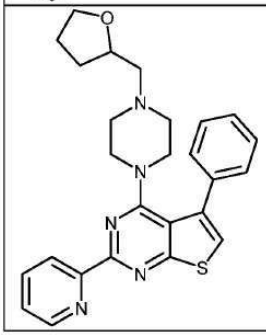
[3199]

	C	A
	A	0
	A	A
	D	D

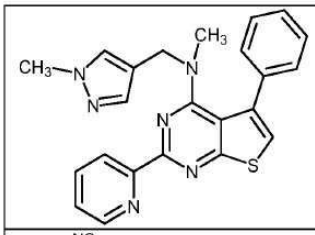
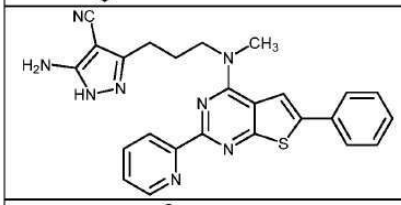
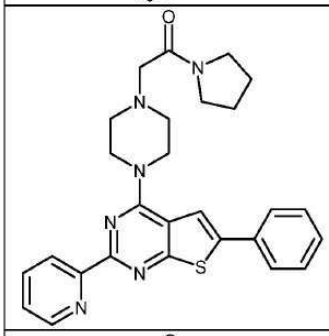
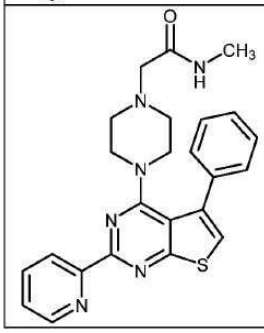
[3200]

	D	D
	A	0
	D	D
	D	D

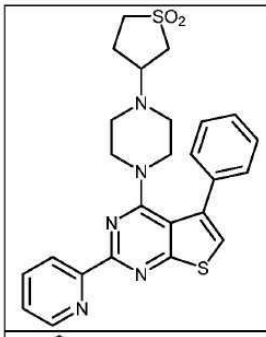
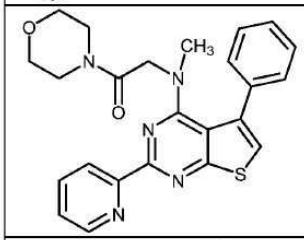
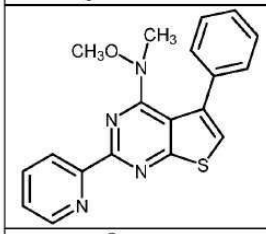
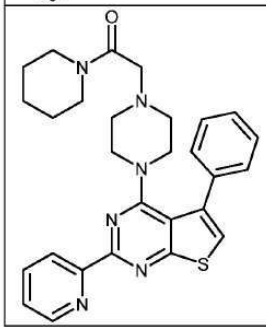
[3201]

	B	B
	A	A
	D	C
	C	B

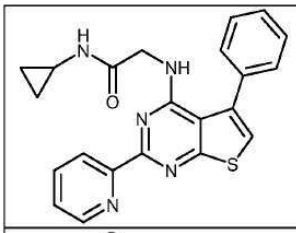
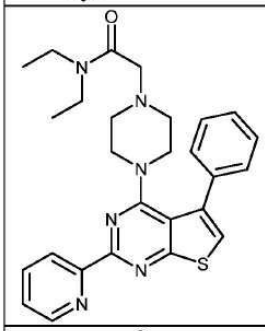
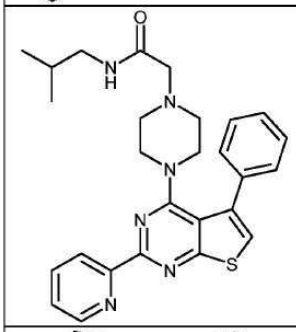
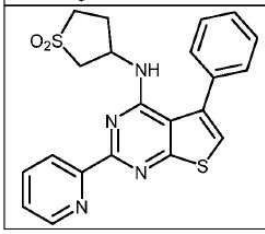
[3202]

	D	B
	D	C
	D	D
	A	A

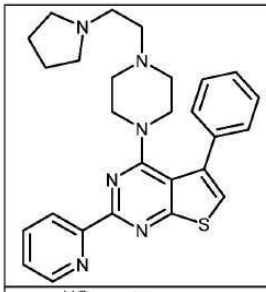
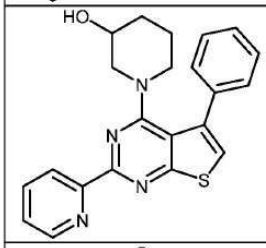
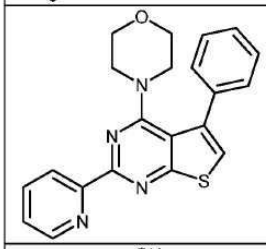
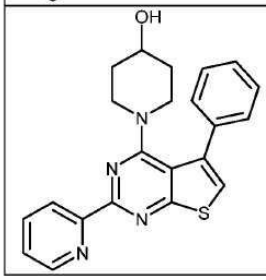
[3203]

	A	A
	A	A
	B	A
	B	A

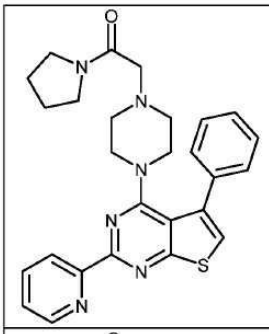
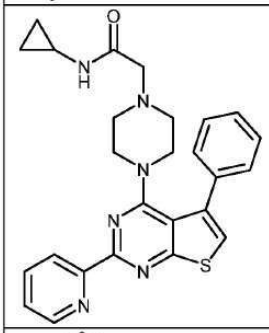
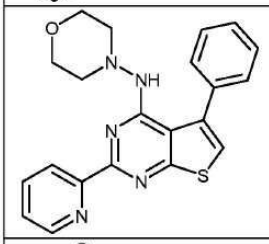
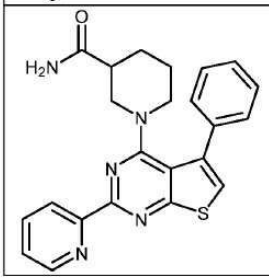
[3204]

	B	B
	D	C
	D	B
	A	0

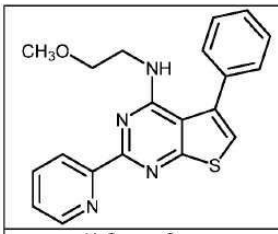
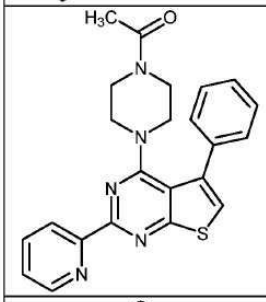
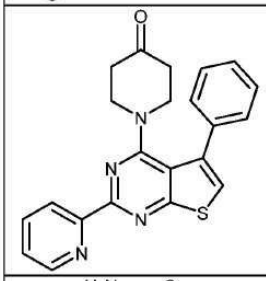
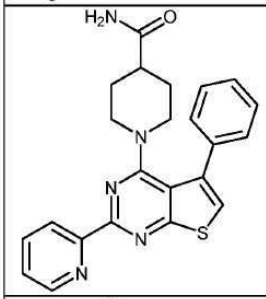
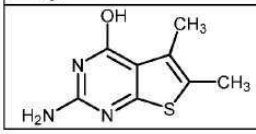
[3205]

	B	0
	B	A
	A	A
	B	A

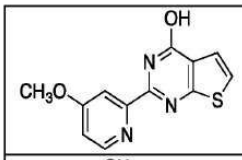
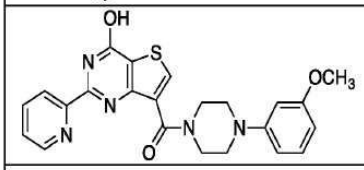
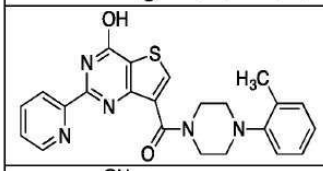
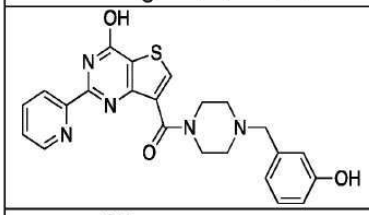
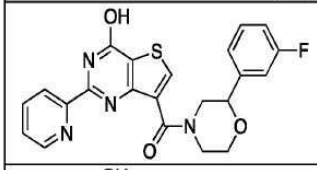
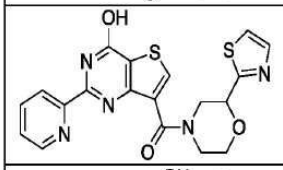
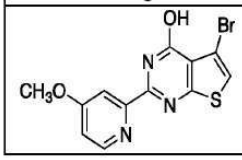
[3206]

	A	A
	D	B
	C	B
	A	A

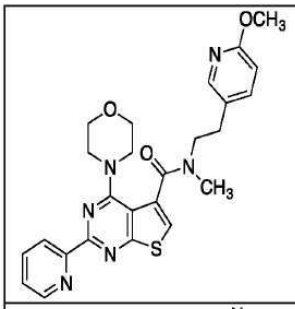
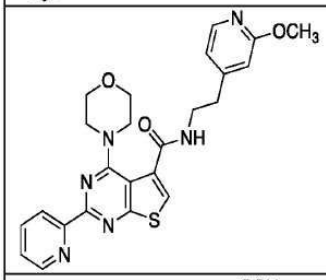
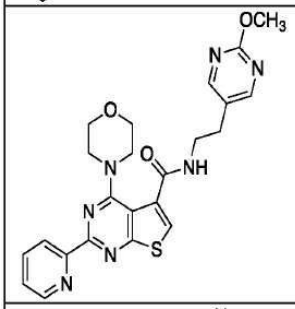
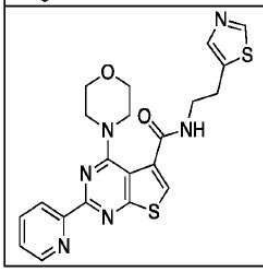
[3207]

	D	D
	B	B
	A	A
	A	A
	A	A

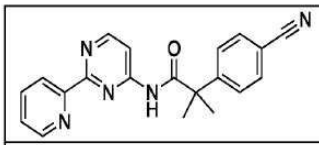
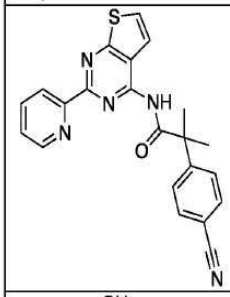
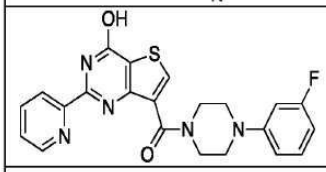
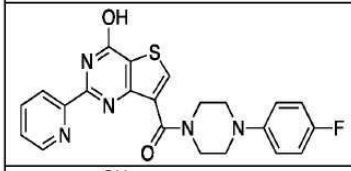
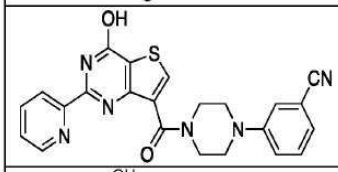
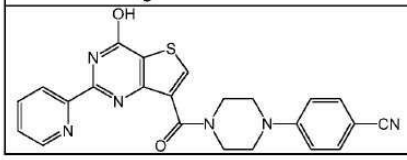
[3208]

	A	A
	B	0
	C	A
	B	A
	B	A
	C	A
	D	B

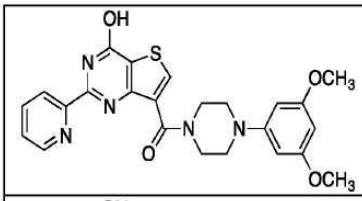
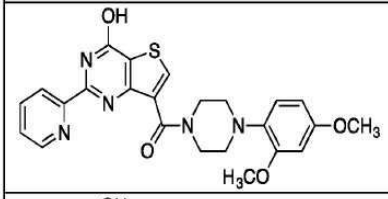
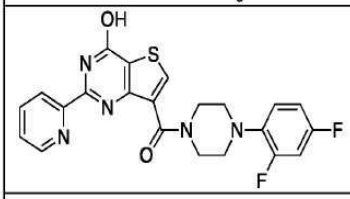
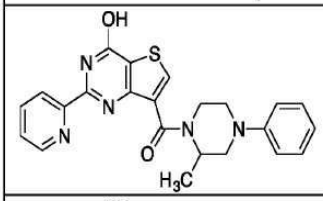
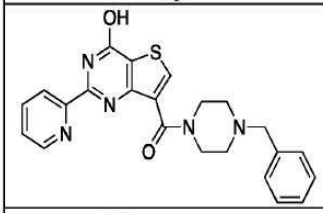
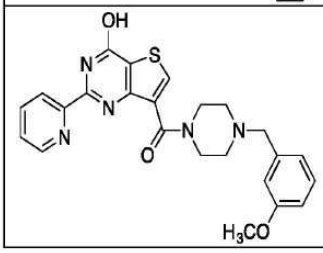
[3209]

	B	0
	A	0
	A	0
	A	0

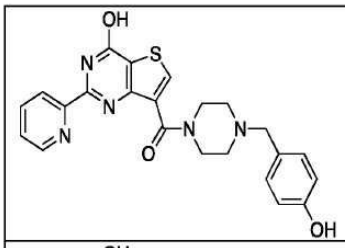
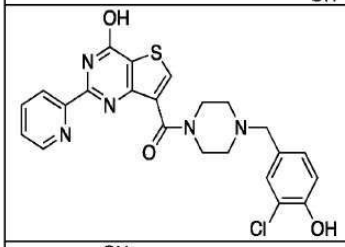
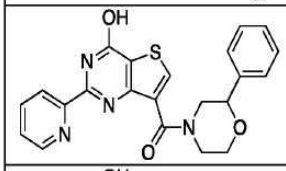
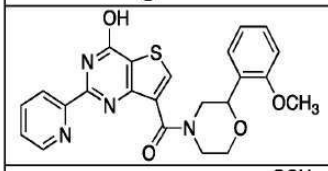
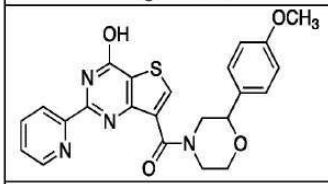
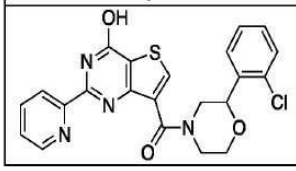
[3210]

	A	0
	D	A
	D	0
	B	0
	C	0
	B	0

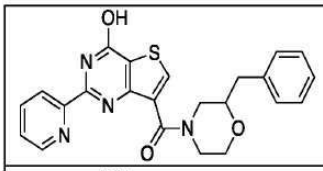
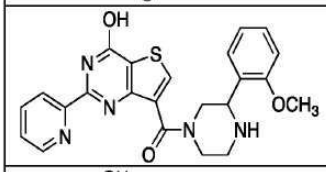
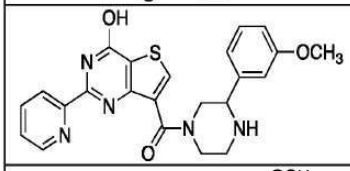
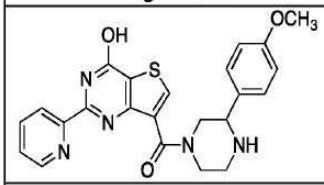
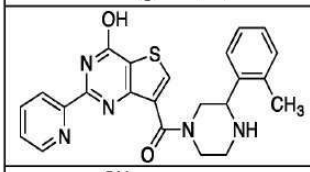
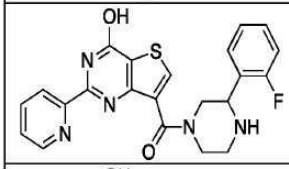
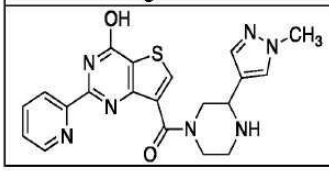
[3211]

	B	A
	D	0
	D	0
	D	B
	D	0
	C	0

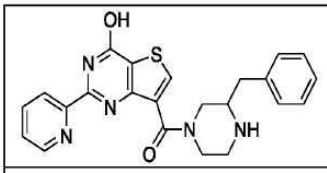
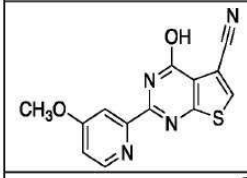
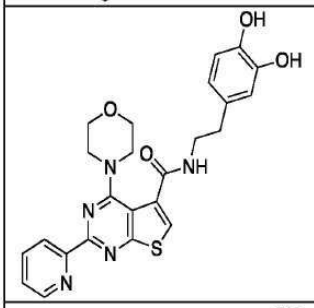
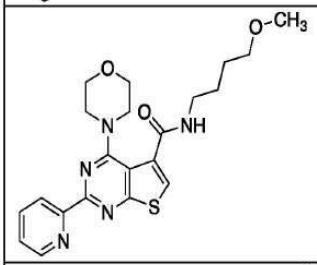
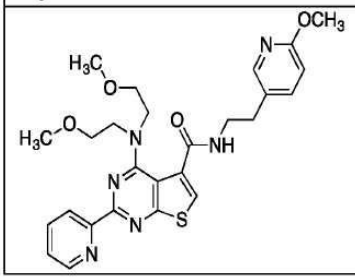
[3212]

	A	A
	D	A
	C	0
	D	C
	D	A
	D	A

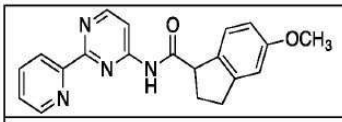
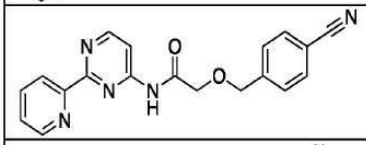
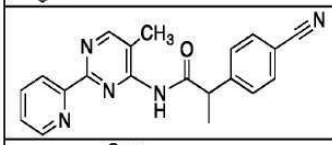
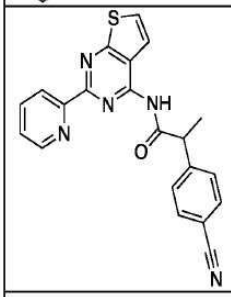
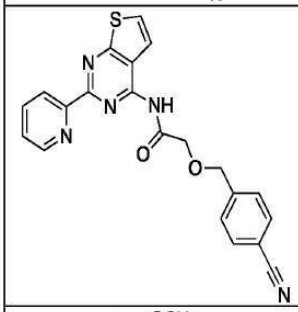
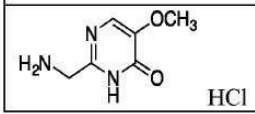
[3213]

	D	0
	B	0
	D	A
	C	0
	D	A
	D	A
	D	D

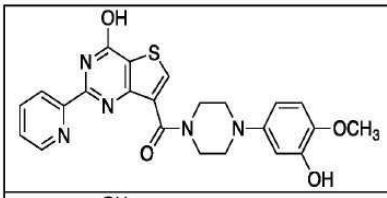
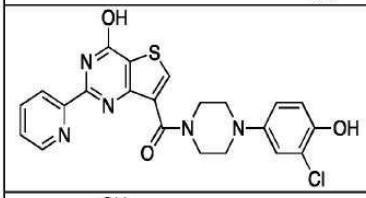
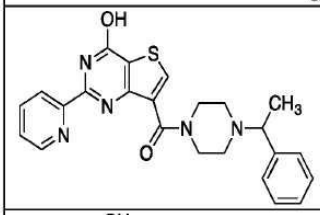
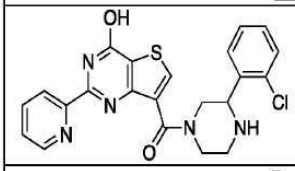
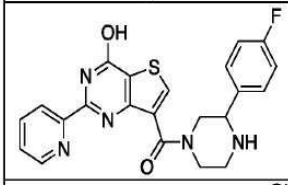
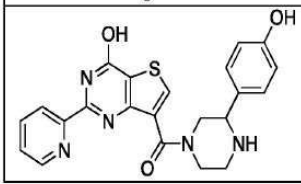
[3214]

	D	A
	A	0
	A	0
	A	A
	A	0

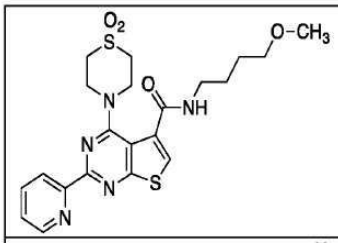
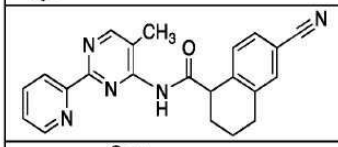
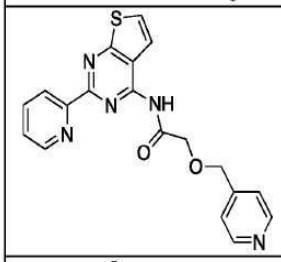
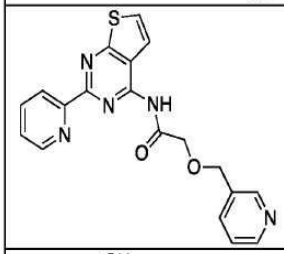
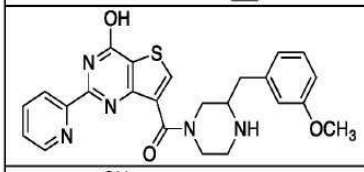
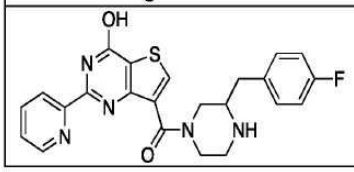
[3215]

	B	0
	A	A
	A	A
	C	0
	C	A
 HCl	0	A

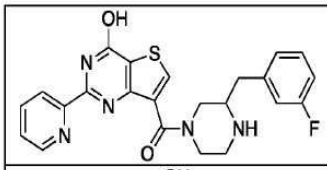
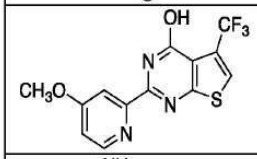
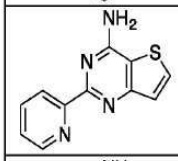
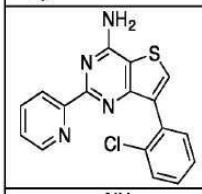
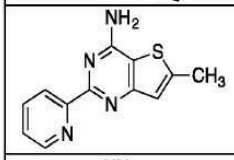
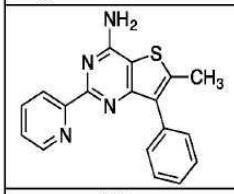
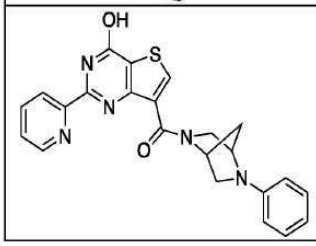
[3216]

	B	0
	B	0
	C	0
	C	0
	A	0
	A	0

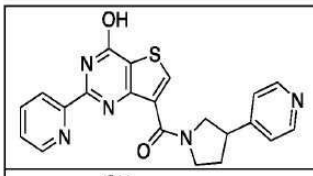
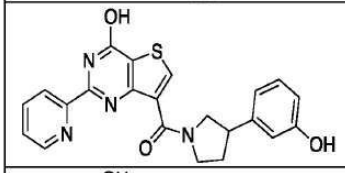
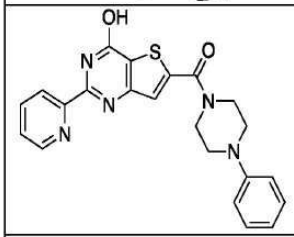
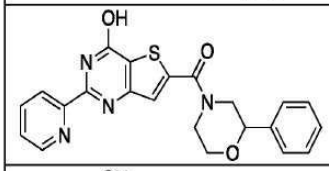
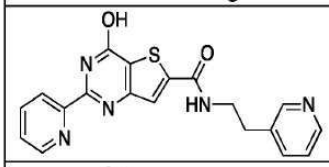
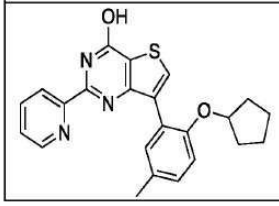
[3217]

	B	0
	D	C
	D	A
	C	A
	A	A
	B	A

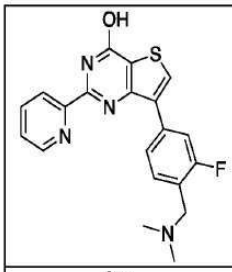
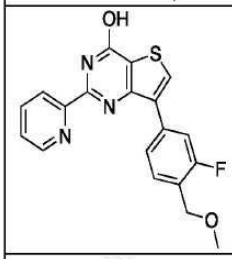
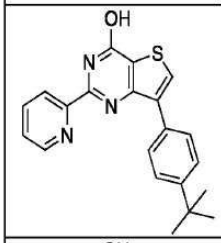
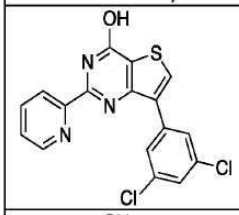
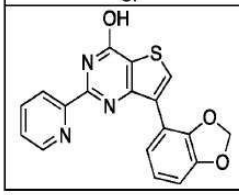
[3218]

	B	A
	C	A
	0	A
	D	A
	A	A
	C	A
	C	0

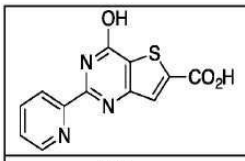
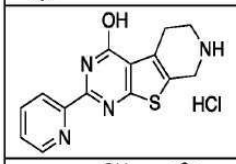
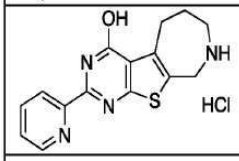
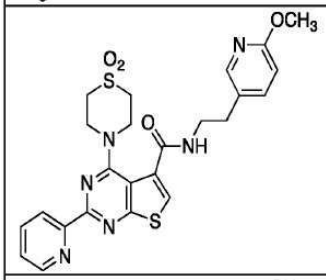
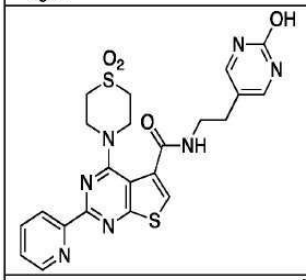
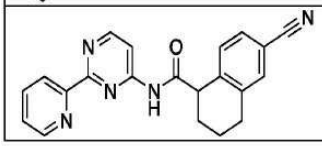
[3219]

	D	A
	D	B
	B	0
	A	A
	B	A
	D	C

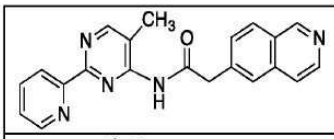
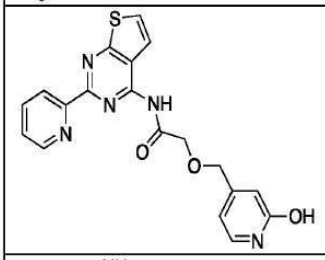
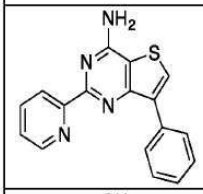
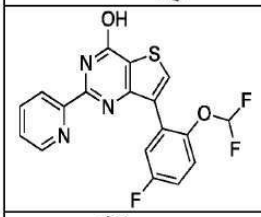
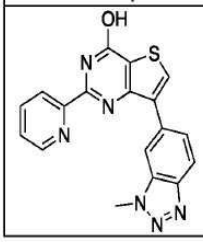
[3220]

	D	C
	D	C
	D	D
	0	A
	C	C

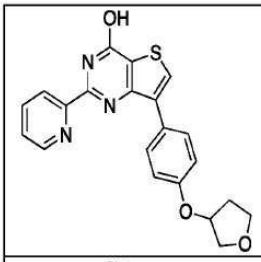
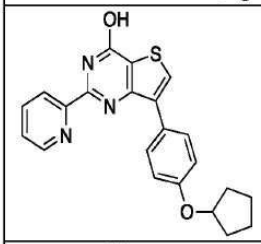
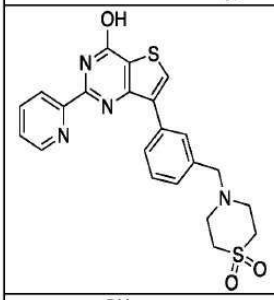
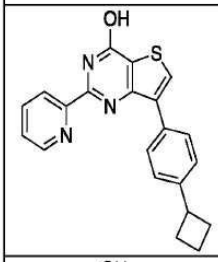
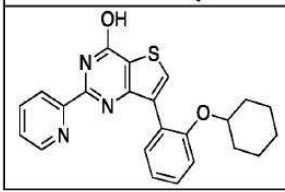
[3221]

	A	A
	B	B
	A	A
	B	0
	C	0
	A	0

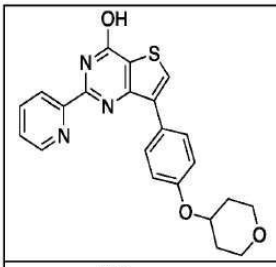
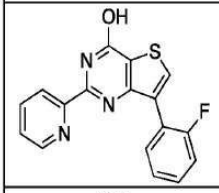
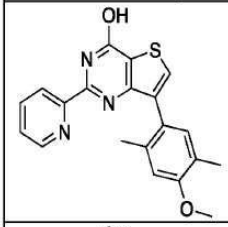
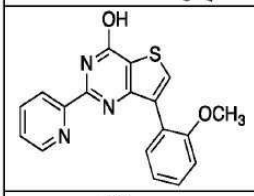
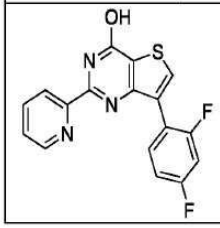
[3222]

	D	0
	B	0
	D	C
	D	B
	D	A

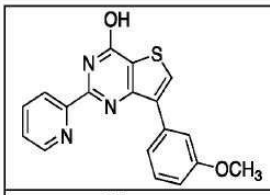
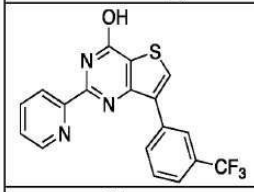
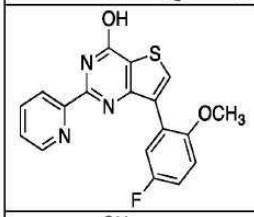
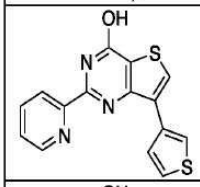
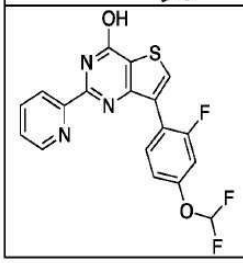
[3223]

	D	B
	D	0
	D	A
	C	0
	D	B

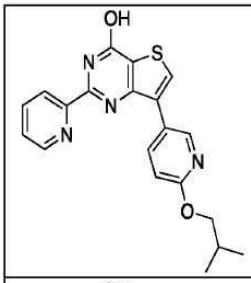
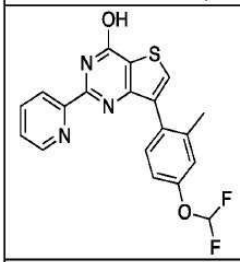
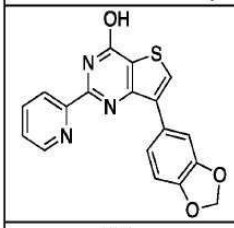
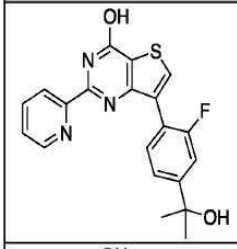
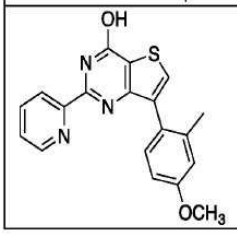
[3224]

	D	0
	D	C
	C	0
	D	C
	D	B

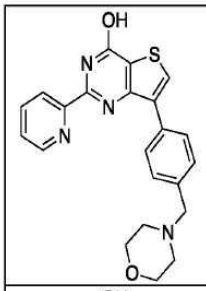
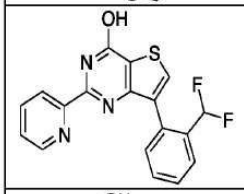
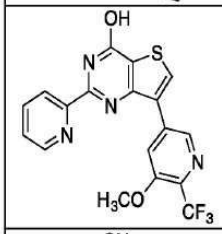
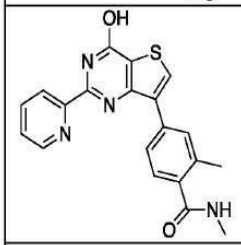
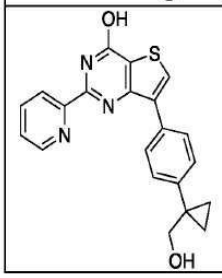
[3225]

	D	B
	D	D
	D	B
	D	D
	D	B

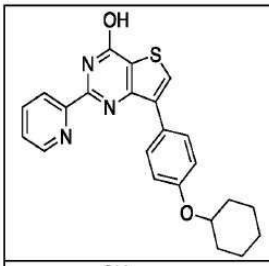
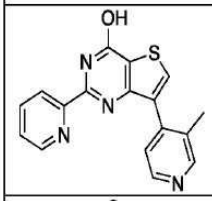
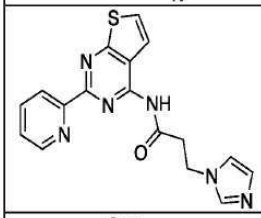
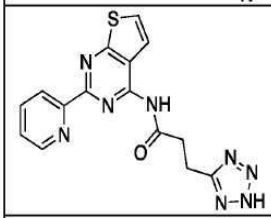
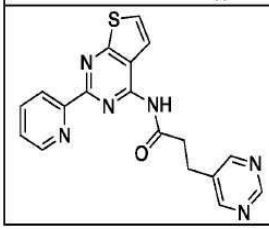
[3226]

	D	C
	D	0
	D	D
	D	D
	D	D

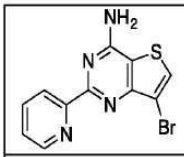
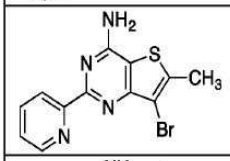
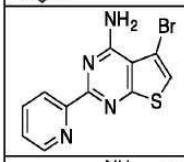
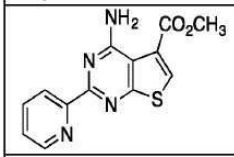
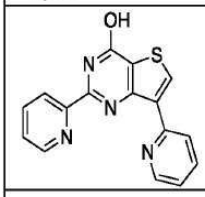
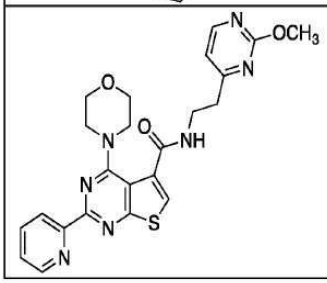
[3227]

	B	0
	D	D
	C	A
	B	0
	D	A

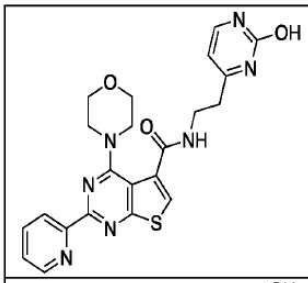
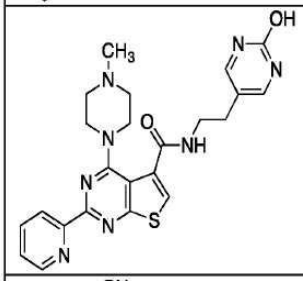
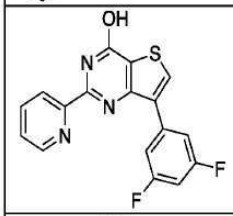
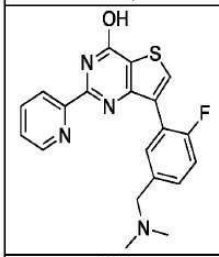
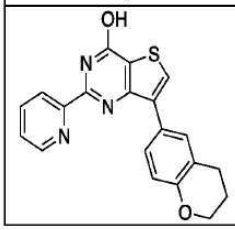
[3228]

	D	D
	D	B
	C	0
	A	0
	B	0

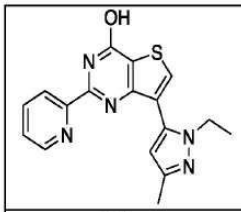
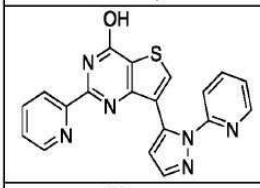
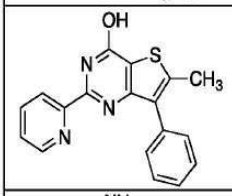
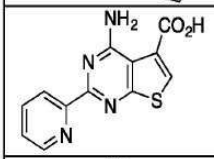
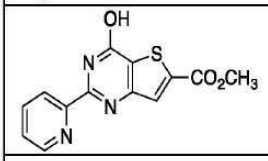
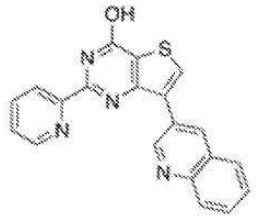
[3229]

	B	0
	A	0
	A	0
	C	0
	D	D
	B	0

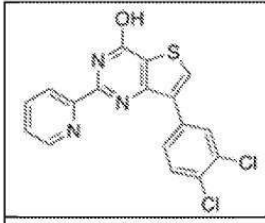
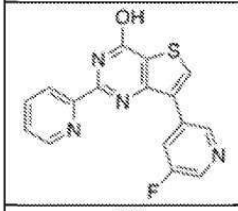
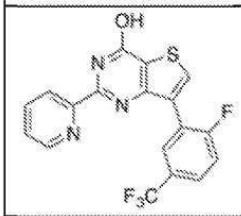
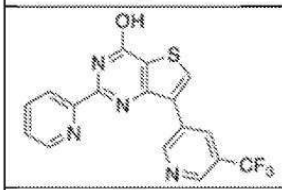
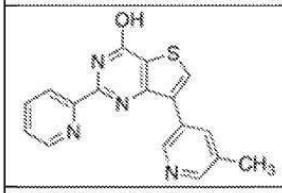
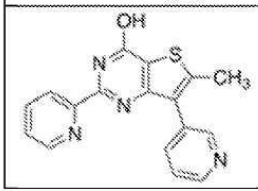
[3230]

	A	0
	B	B
	D	C
	D	C
	A	0

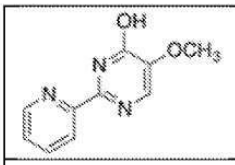
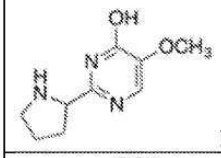
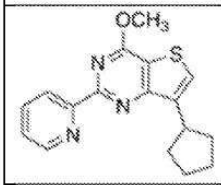
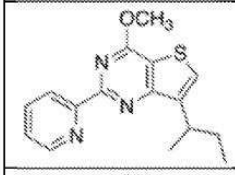
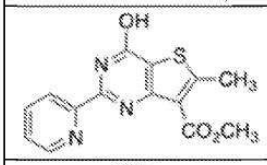
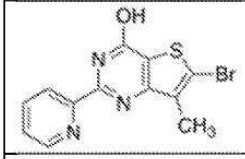
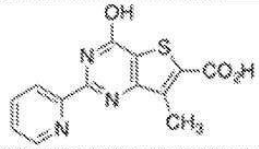
[3231]

	D	C
	C	0
	D	D
	A	A
	D	C
	D	A

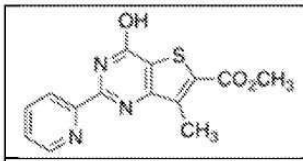
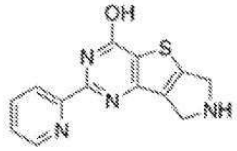
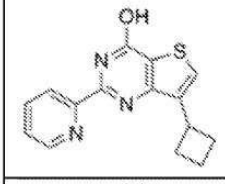
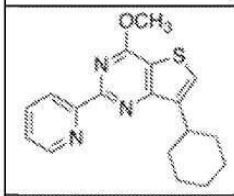
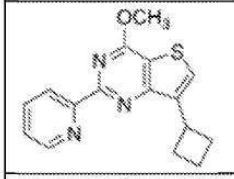
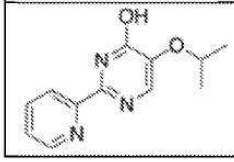
[3232]

	B	0
	C	0
	D	A
	A	0
	D	A
	C	0

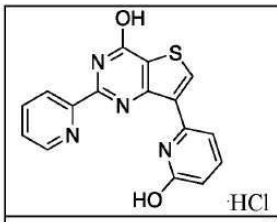
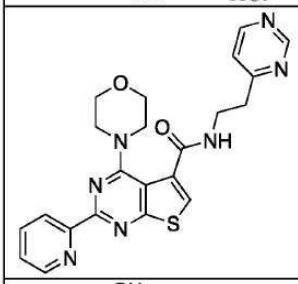
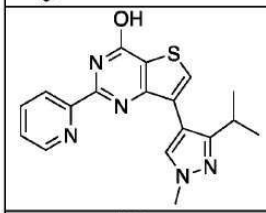
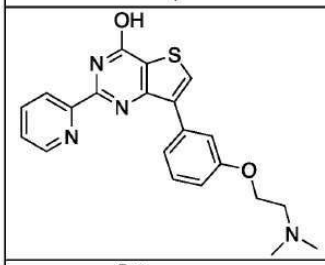
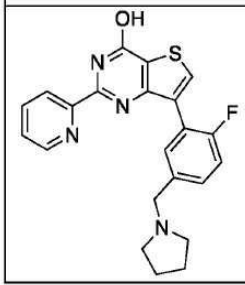
[3233]

	D	A
 HCl	A	A
	0	0
	B	A
	D	A
	D	C
	D	D

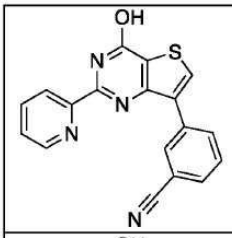
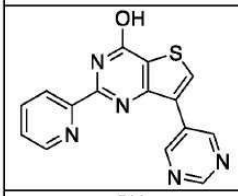
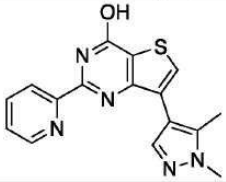
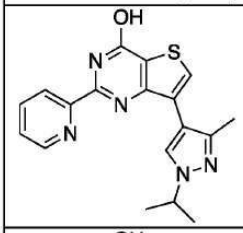
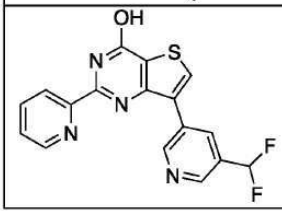
[3234]

	A	0
 HCl	0	A
 HCl	D	D
	B	A
	A	A
	D	A

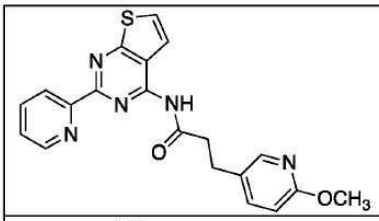
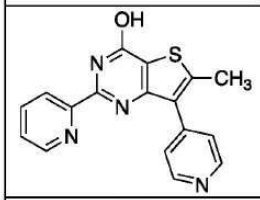
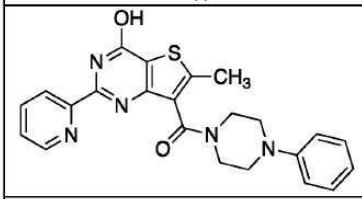
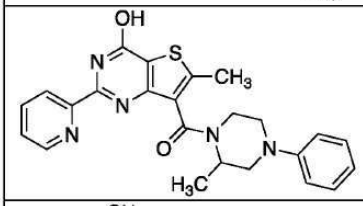
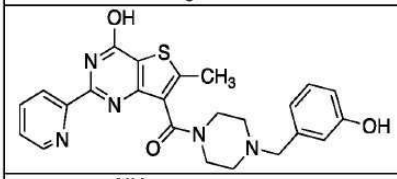
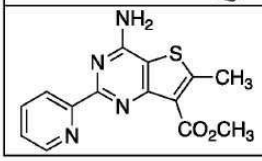
[3235]

	C	0
	A	0
	D	A
	D	D
	C	0

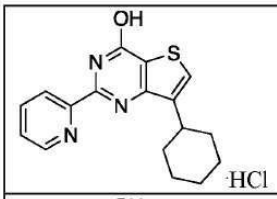
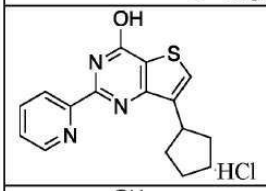
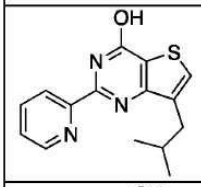
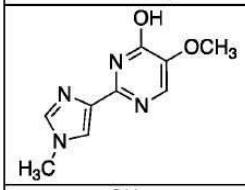
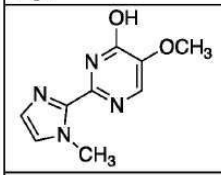
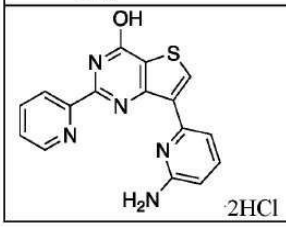
[3236]

	B	0
	B	0
	D	C
	D	B
	B	0

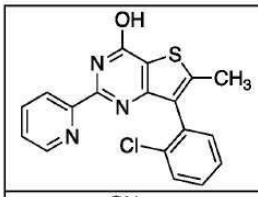
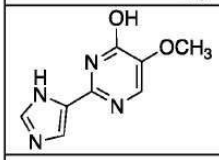
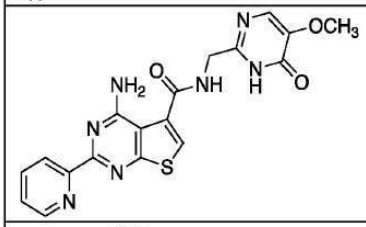
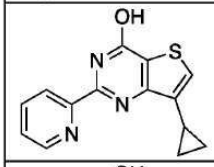
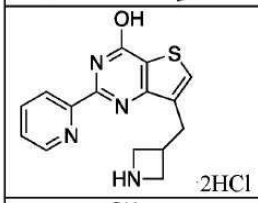
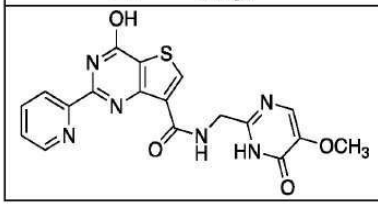
[3237]

	D	C
	B	0
	B	A
	A	0
	B	0
	D	A

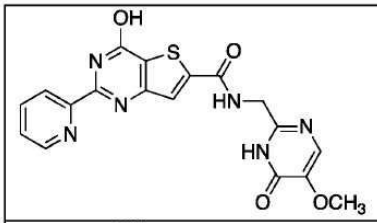
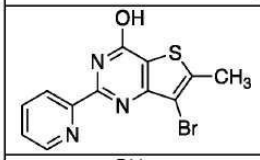
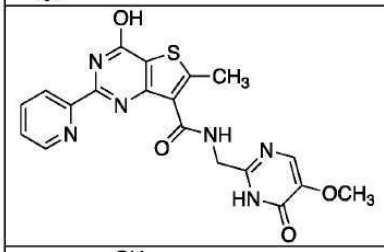
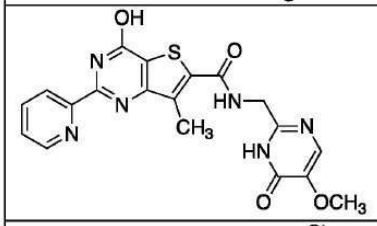
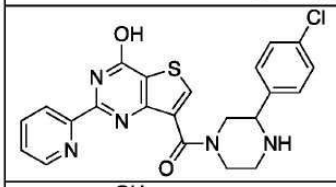
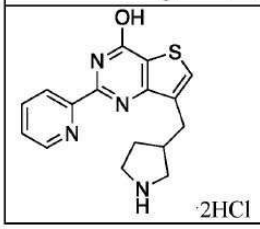
[3238]

	0	0
	C	B
	D	D
	B	0
	A	0
	D	B

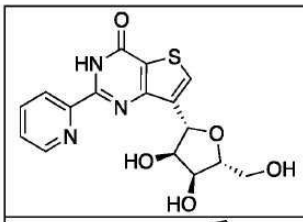
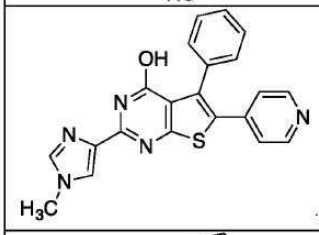
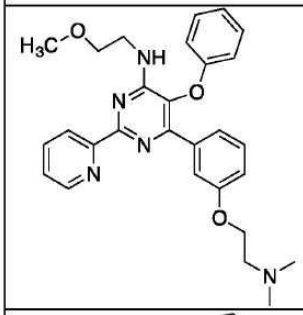
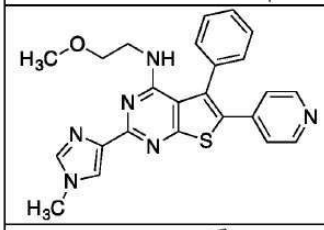
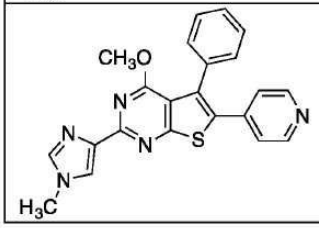
[3239]

	C	C
	A	0
	A	A
	A	A
	D	A
	A	0

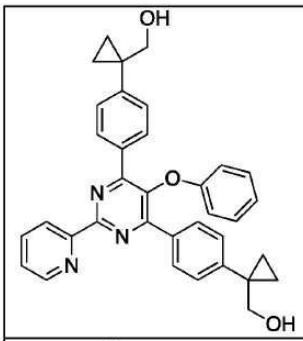
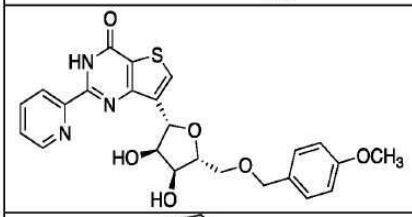
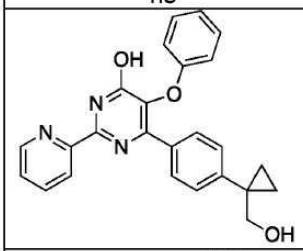
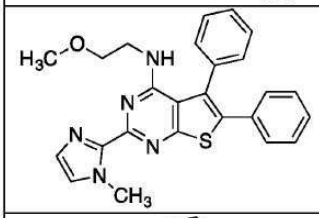
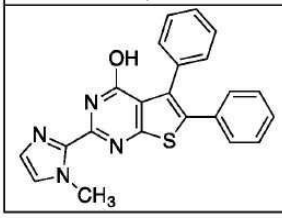
[3240]

	0	A
	B	0
	0	A
	A	A
	D	A
	C	A

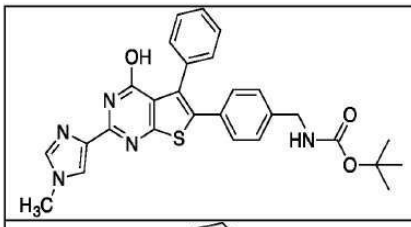
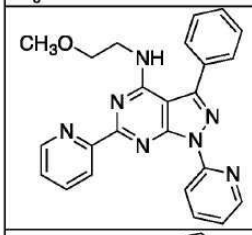
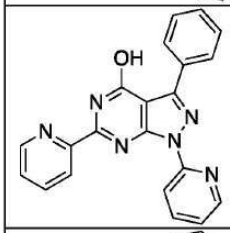
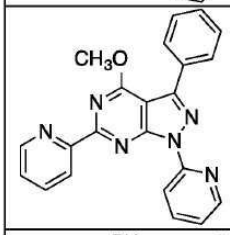
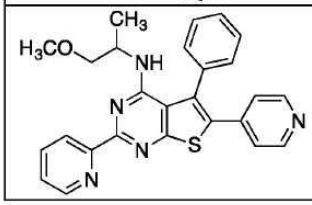
[3241]

	A	B
 ·2HCl	0	A
	0	A
	C	A
	C	A

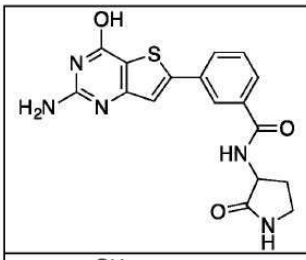
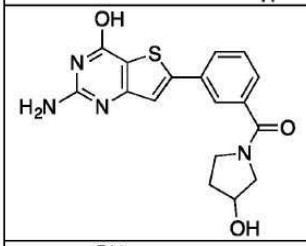
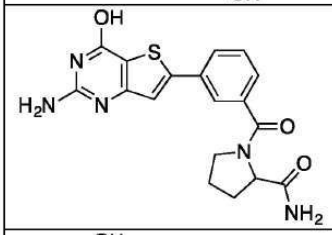
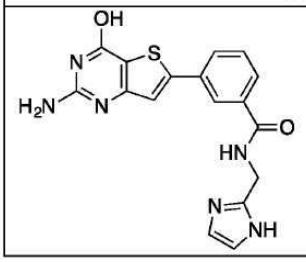
[3242]

	0	0
	A	B
	0	B
	C	B
	A	B

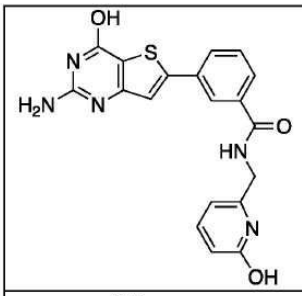
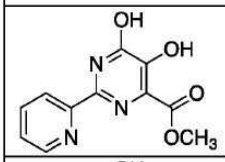
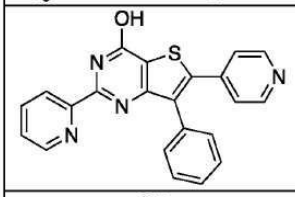
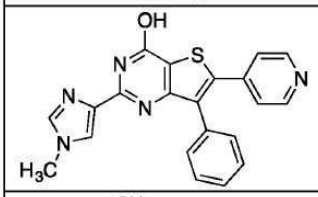
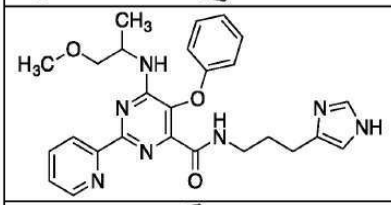
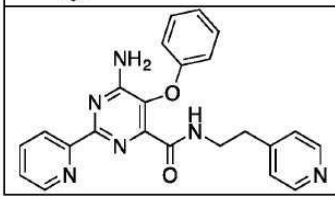
[3243]

	A	0
	D	C
	C	A
	D	D
	0	B

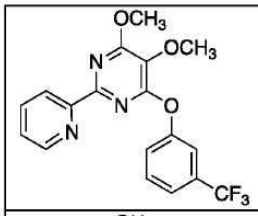
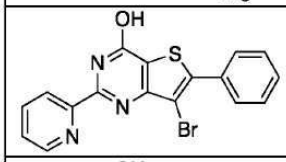
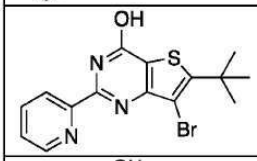
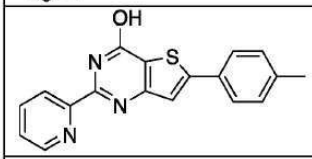
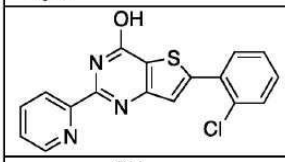
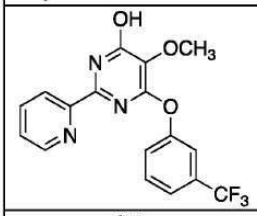
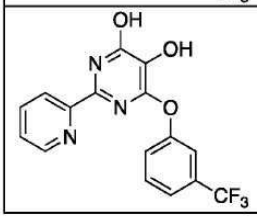
[3244]

	A	A
	0	0
	0	0
	0	0

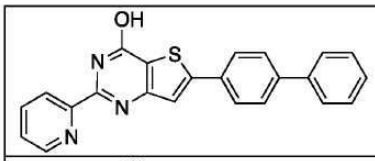
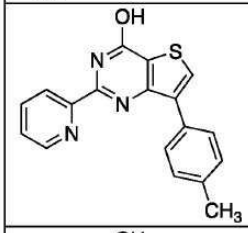
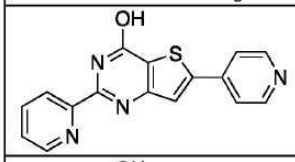
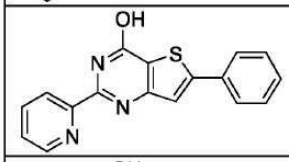
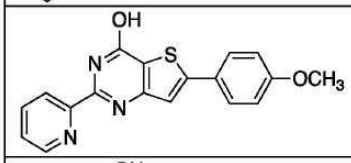
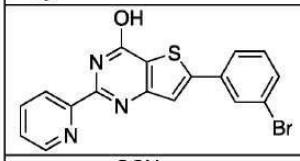
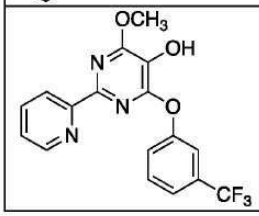
[3245]

	C	0
	0	0
	A	0
	A	0
	A	0
	0	0

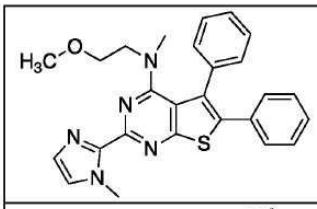
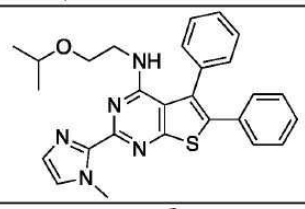
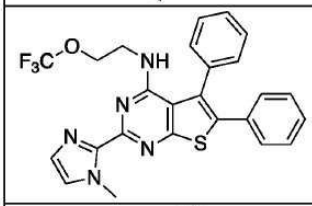
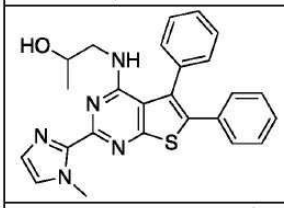
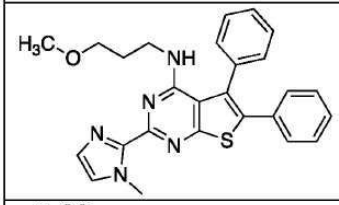
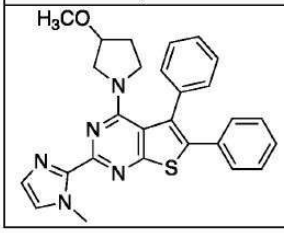
[3246]

	A	A
	A	0
	0	A
	A	A
	B	0
	A	B
	A	A

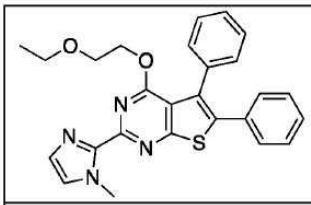
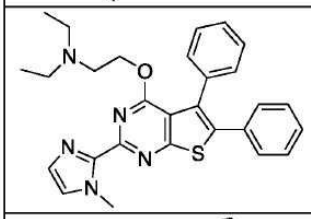
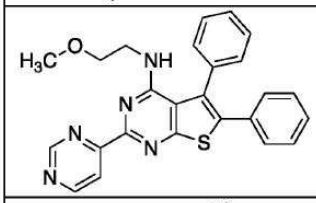
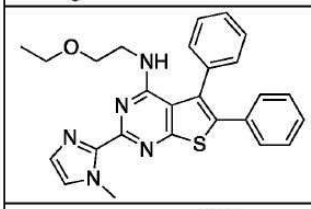
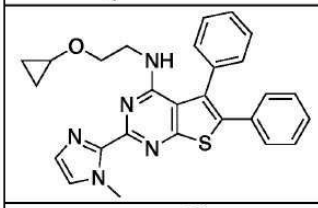
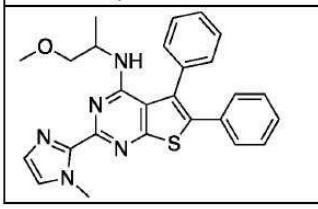
[3247]

	C	A
	0	A
	B	A
	B	A
	0	A
	A	A
	0	A

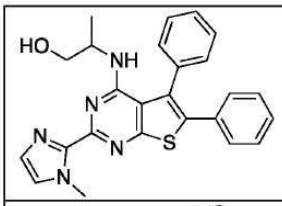
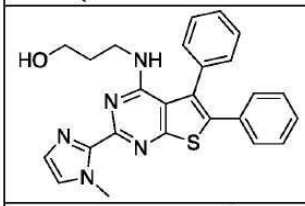
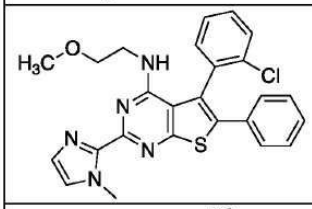
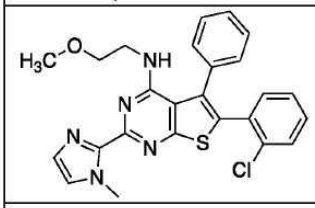
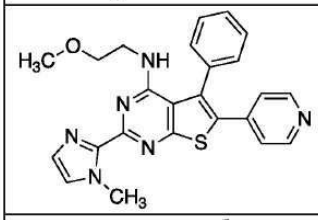
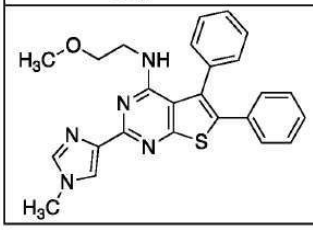
[3248]

	D	D
	A	A
	B	A
	B	0
	D	D
	D	D

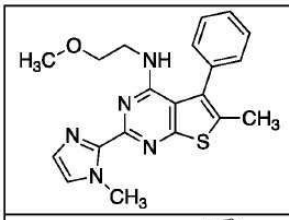
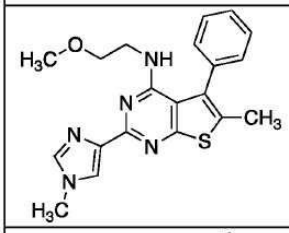
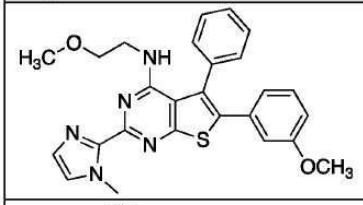
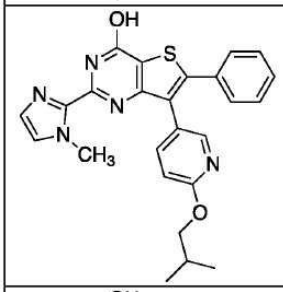
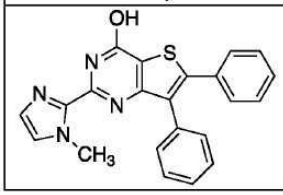
[3249]

	A	B
	D	D
	D	C
	D	D
	D	D
	D	D

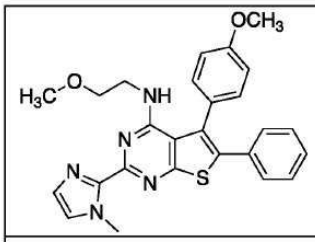
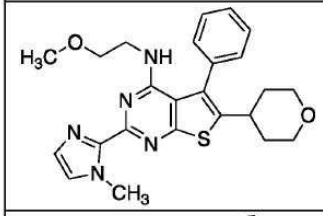
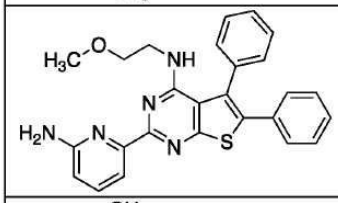
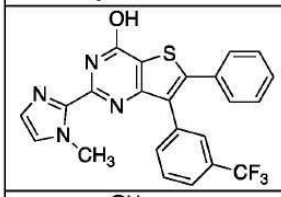
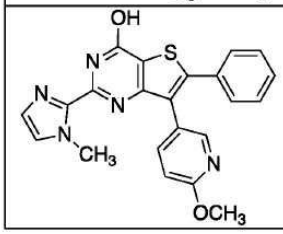
[3250]

	C	A
	C	B
	C	A
	A	A
	D	C
	D	D

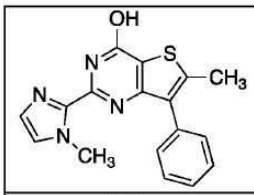
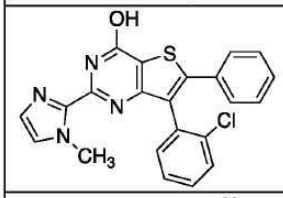
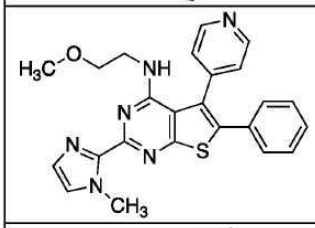
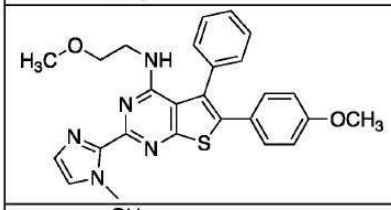
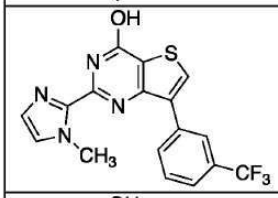
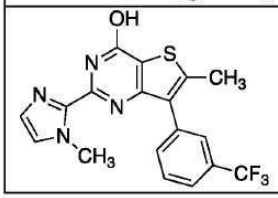
[3251]

	A	B
	A	B
	D	D
	C	A
	A	0

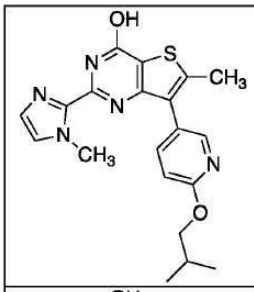
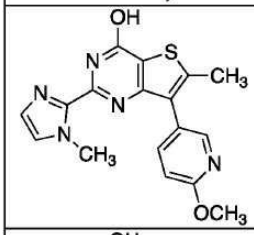
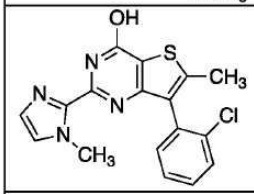
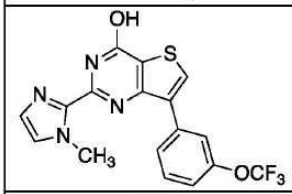
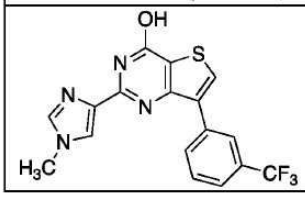
[3252]

	D	C
	D	D
	B	B
	B	B
	B	B

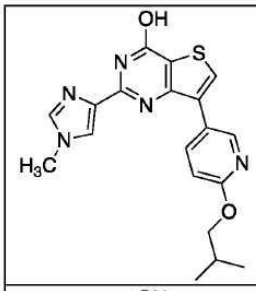
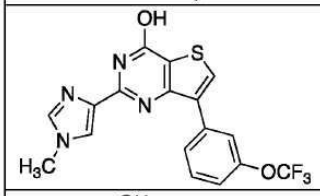
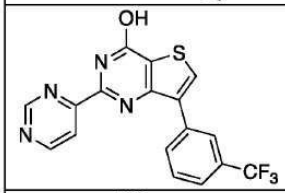
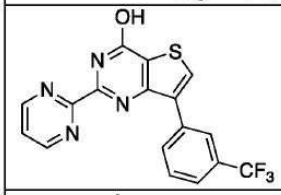
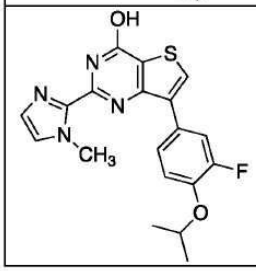
[3253]

	D	B
	D	C
	C	A
	D	C
	D	C
	0	0

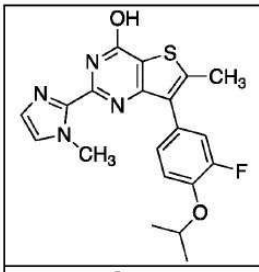
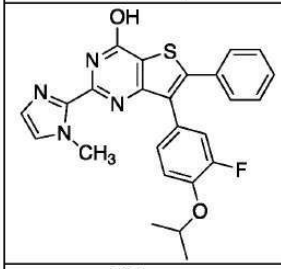
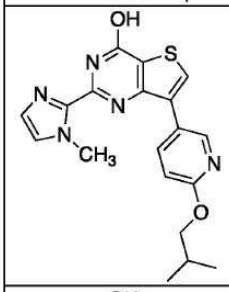
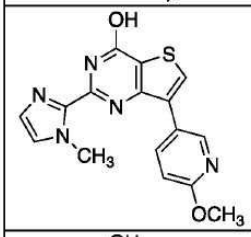
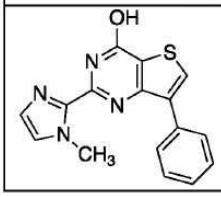
[3254]

	A	A
	A	A
	B	A
	D	C
	0	0

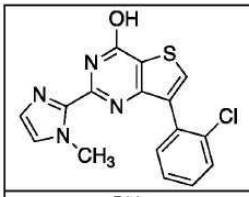
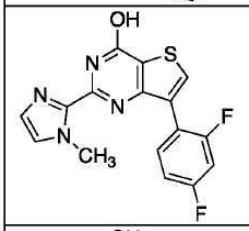
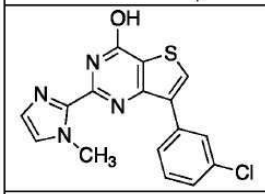
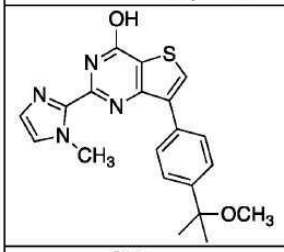
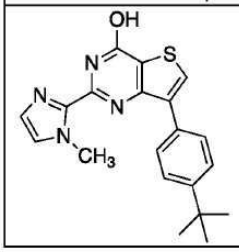
[3255]

	D	B
	0	0
	B	0
	A	B
	A	0

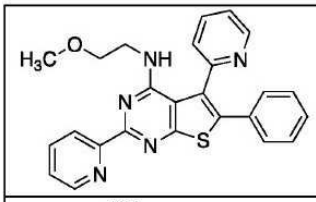
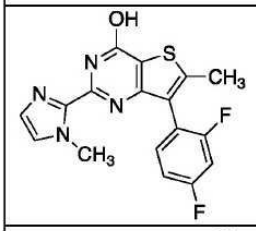
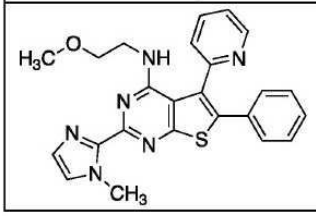
[3256]

	C	0
	A	0
	D	D
	D	D
	D	C

[3257]

	C	A
	C	A
	C	0
	B	0
	A	0

[3258]

	0	0
	C	0
	D	D

0 = 0% 저해, A = 1-25% 저해, B = 26-50% 저해, C = 51-75% 저해, D = 76-100% 저해,

[3259]

[3260] 실시예 5

[3261] Ras GTP 결합 도메인 저해 검정

[3262] 하기 방법을 KRas G12D 돌연변이체 단백질에 대한 특이적 검정으로서 개발하였다.

[3263] 완충제-I:

[3264] 50mM Tris, pH 7.5

[3265] 150mM NaCl(선택적임)

[3266] 1mM MgCl2

[3267] 1mM DTT.

[3268] - KRas G12D 돌연변이체 단백질을 His-태그화된 단백질로서 발현시켰다. 정제된 His-KRas G12D 단백질을 3 내지 10㎍/㎖의 최종 농도로 완충제-I 중에 희석시켰다.

[3269] - 200㎕의 희석된 His-KRas G12D 단백질을 니켈 코팅된 96 웰 플레이트에 첨가하고, 밤새 4℃에서 인큐베이션시켰다.

[3270] - 다음 날, 웰을 200㎕의 완충제-I 중에서 3회 세척하였다.

[3271] - 이어서 200㎕의 완충제-I을 1% DMSO의 존재 하에서 각각의 웰에 첨가하였다.

[3272] - 시험되는 화합물을 단백질-코팅된 웰에 20μM의 농도로 첨가하고, 3시간 동안 실온에서 인큐베이션시켰다. IC_{50} 측정 수행 동안, 모든 시험되는 농도의 연속 희석물을 제조하였다.

[3273] 이어서 22㎕의 Cy3-GTP 또는 Cy5-GTP를 각각의 웰에 첨가하였다. 표지된 GTP를 45min 동안 실온에서 인큐베이션시켰다.

[3274] - GTP 인큐베이션 후에, 웰을 완충제-I 중에서 3회 세척하고, 200㎕의 완충제-I을 각각의 웰에 첨가하였다.

[3275] - 세척 후, 일정량의 결합된 표지된-GTP를 Eppendorf AF2200 플레이트 판독기를 사용하여 측정하였다.

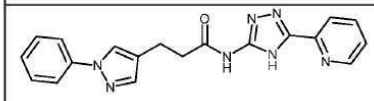
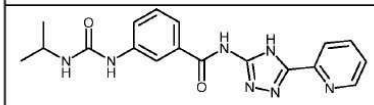
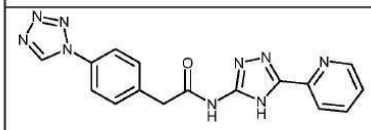
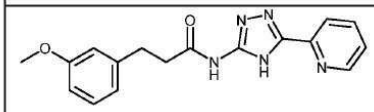
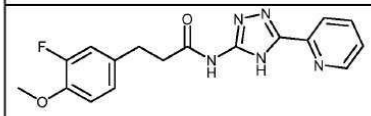
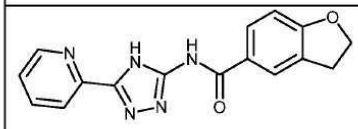
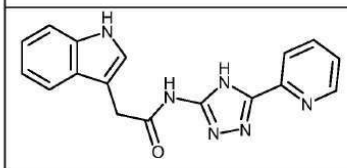
[3276] 상기에 기재된 검정 조건 하에서 KRas G12D 돌연변이체 단백질을 KRas G12C 돌연변이체, KRas 야생형, KRas Q61H 돌연변이체, KRas G12D/Q61H 이중 돌연변이체 또는 KRas G12C/Q61H 이중 돌연변이체로 치환시킴으로써,

KRas G12C 돌연변이체 KRas 야생형, KRas Q61H 돌연변이체, KRas G12D/Q61H 이중 돌연변이체 및 KRas G12C/Q61H 이중 돌연변이체 저해율 각각을 각각 결정하였다.

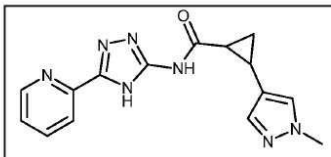
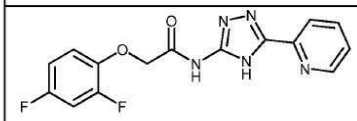
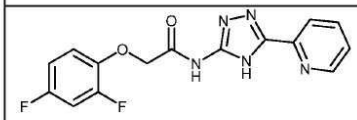
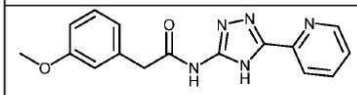
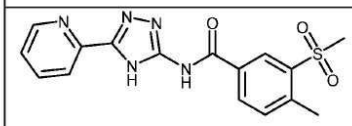
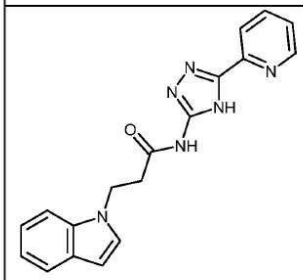
[3277] 표 7은 상기에 기재된 스크리닝 검정에서 시험된 선택된 화합물에 대한 저해율 데이터를 나타낸다.

표 7

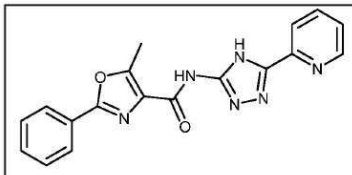
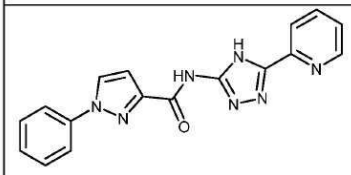
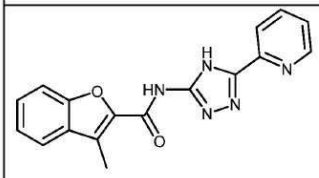
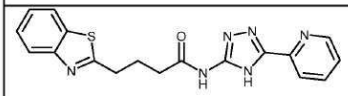
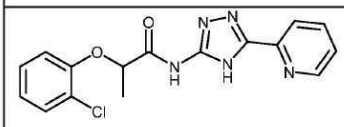
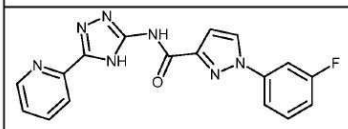
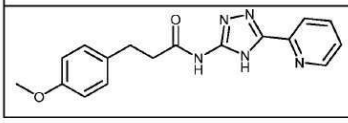
20 μM의 K-Ras 돌연변이체 및 야생형 단백질에서의 저해율 %

구조	KRas G12D 저해율 %	KRas G12C 저해율 %	KRas 야생형 저해율 %	KRas G12D Q61H 저해율 %	KRas G12C Q61H 저해율 %	KRas Q61H 저해율 %	KRas G12D Q61H IC_{50} (μM)
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			

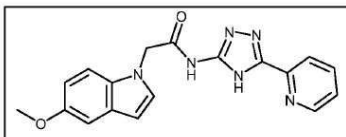
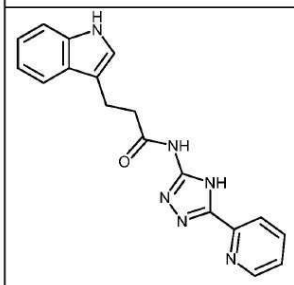
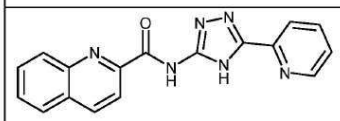
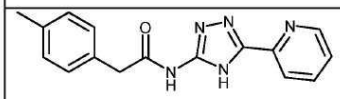
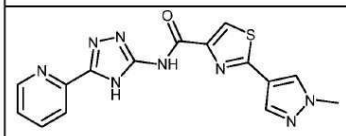
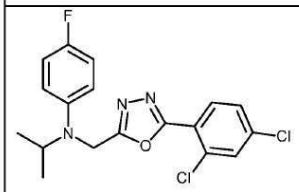
[3278]

				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			

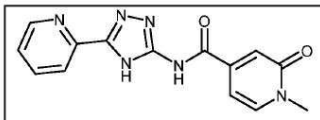
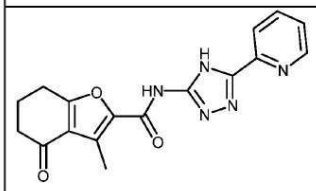
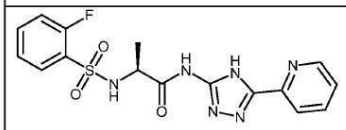
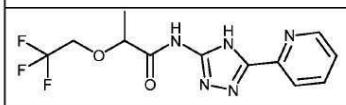
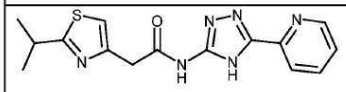
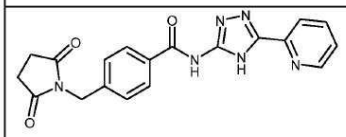
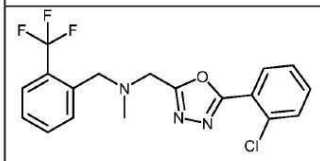
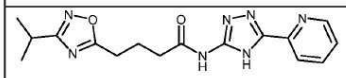
[3279]

				C			
	D	C	C	D			
				C			
				C			
				C			
				C			
	B	B	B	C			

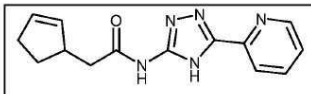
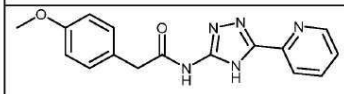
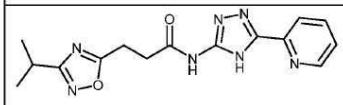
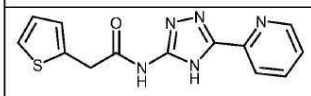
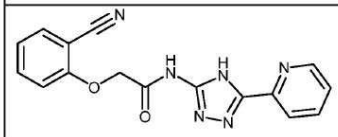
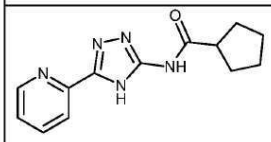
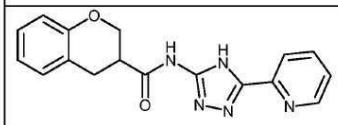
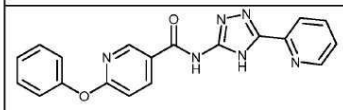
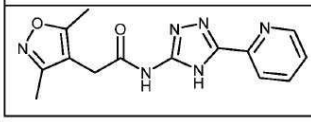
[3280]

				C			
				C			H
	D	B	C	D			
				C			
				D			
				B			

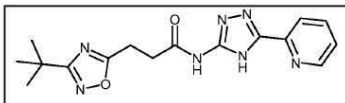
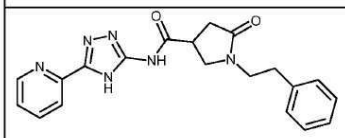
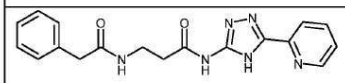
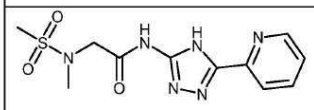
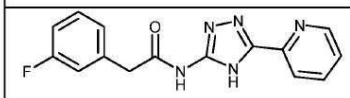
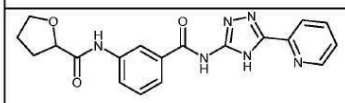
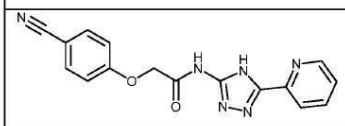
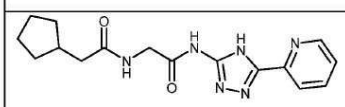
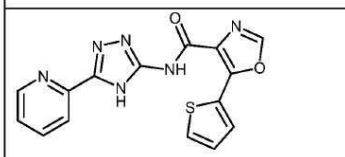
[3281]

				B			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
	B	A	A	C			
				C			

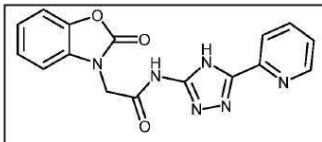
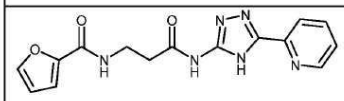
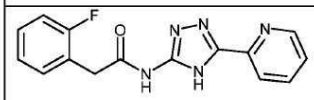
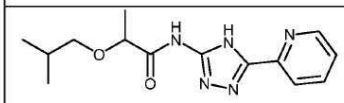
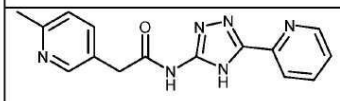
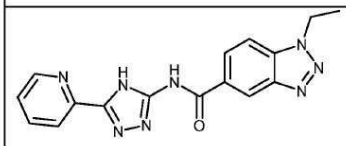
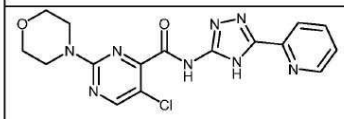
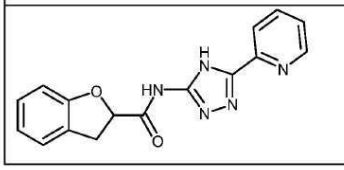
[3282]

				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			

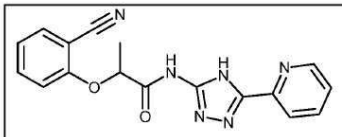
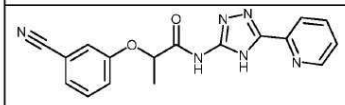
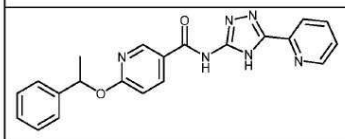
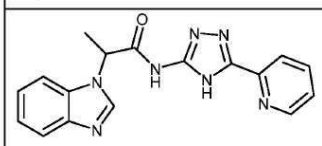
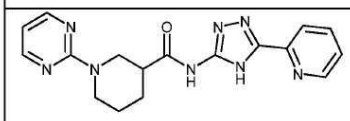
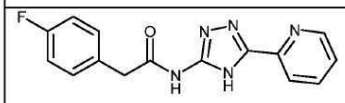
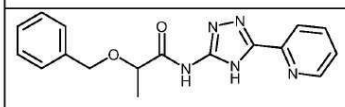
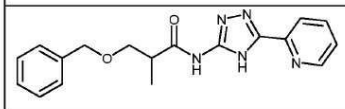
[3283]

				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			

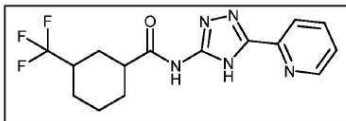
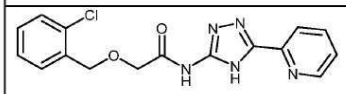
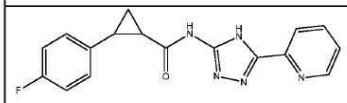
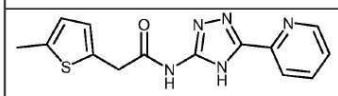
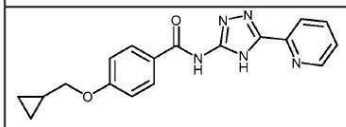
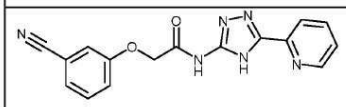
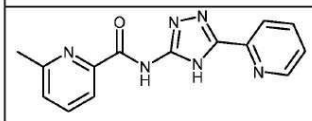
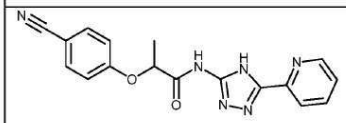
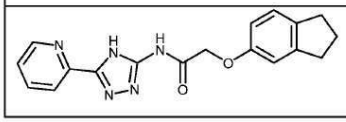
[3284]

				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			

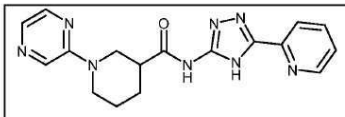
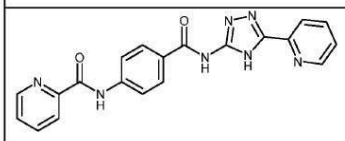
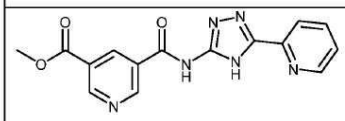
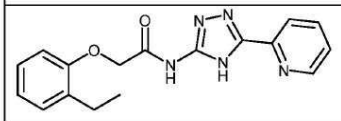
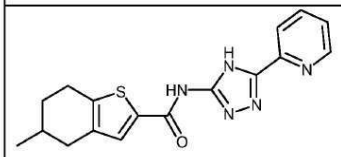
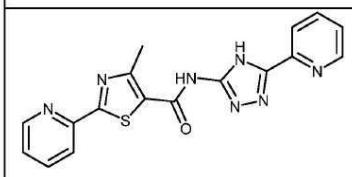
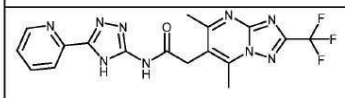
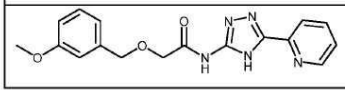
[3285]

				C			
				C			H
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			

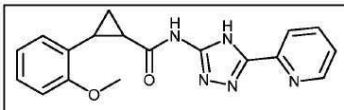
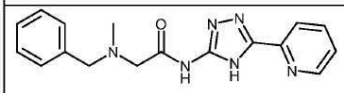
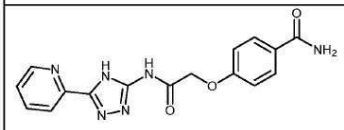
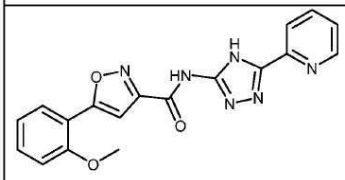
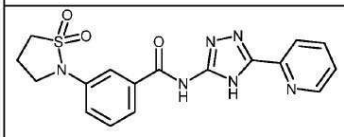
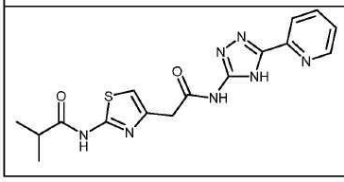
[3286]

				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			

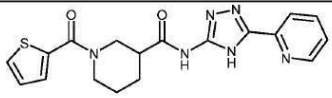
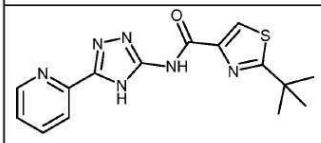
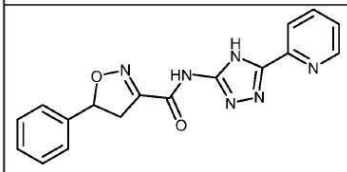
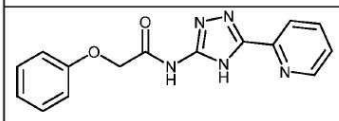
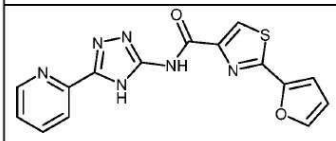
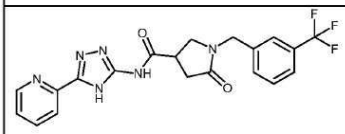
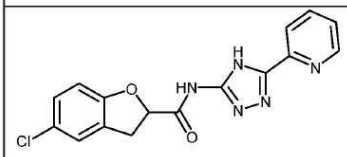
[3287]

				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			

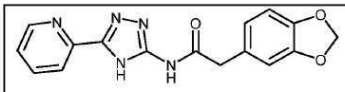
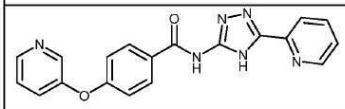
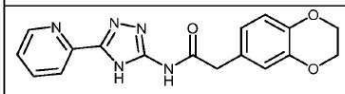
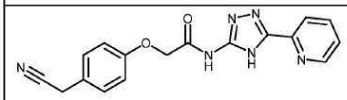
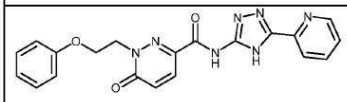
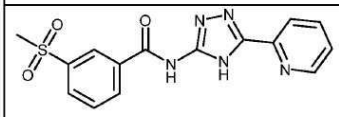
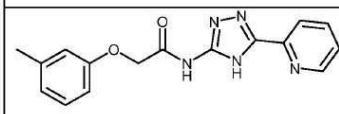
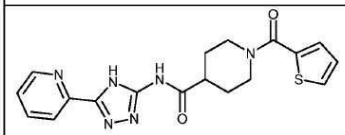
[3288]

				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			

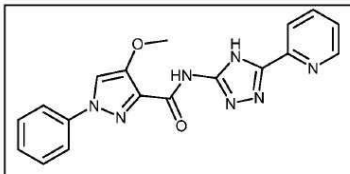
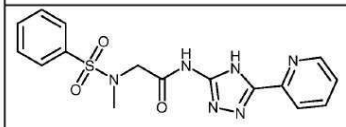
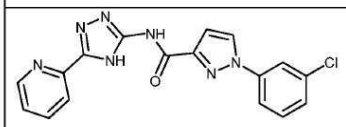
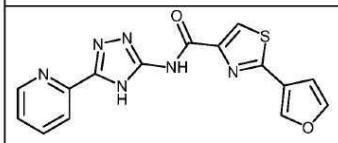
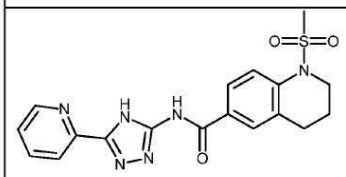
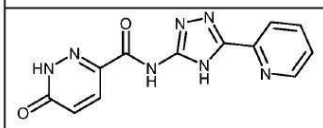
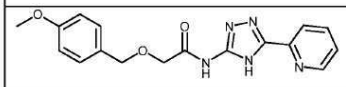
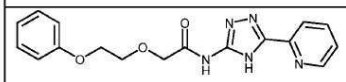
[3289]

				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
	C	A	B	C			
				C			

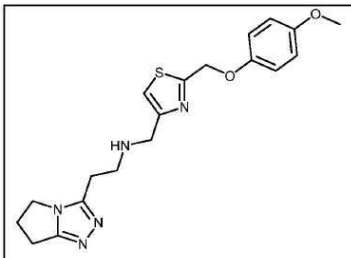
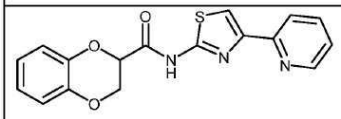
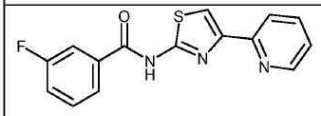
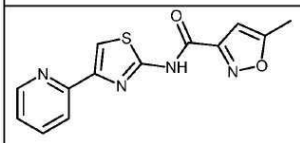
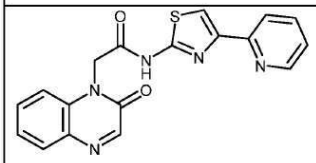
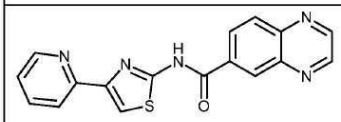
[3290]

				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			G
				C			

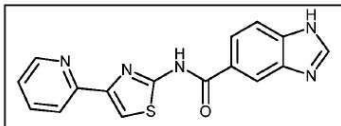
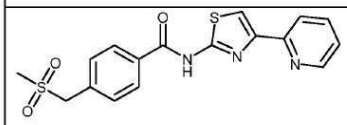
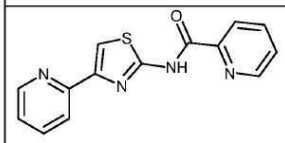
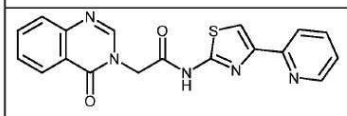
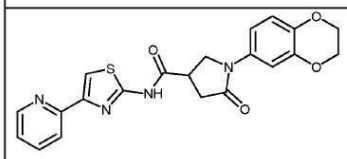
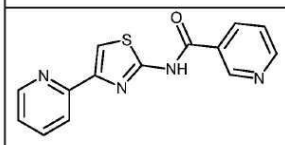
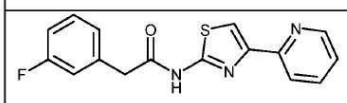
[3291]

				D			
				D			
	D	A	B	D			
				D			
	C	B	C	D			
				C			
				C			
				D			

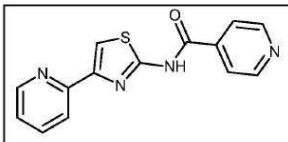
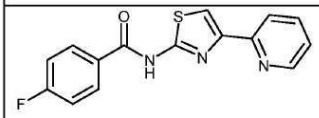
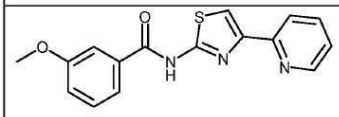
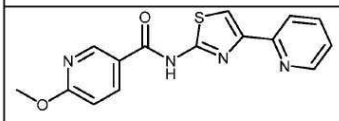
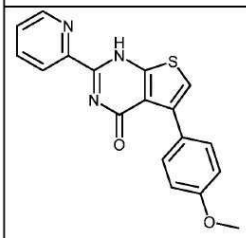
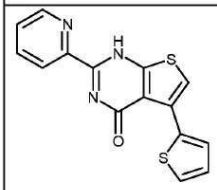
[3292]

	C	B	A	C			
				C			
	C	B	C	C			
	B	B	B	D			
				C			
				C			

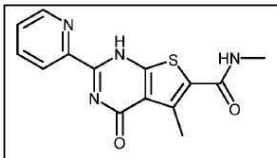
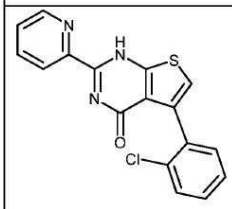
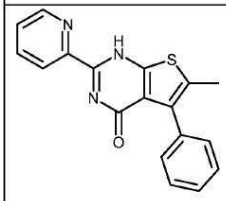
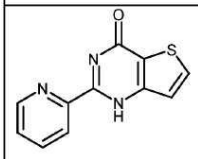
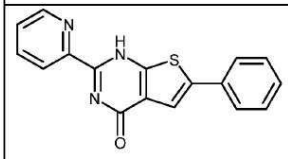
[3293]

				C			
	A	B	A	C			
	C	C	C	D			
				B			
				C			
	C	C	B	C			
				B			

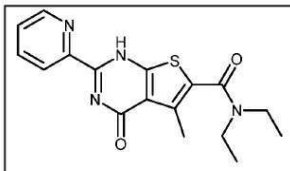
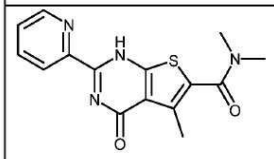
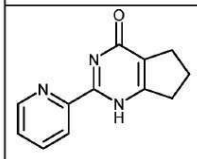
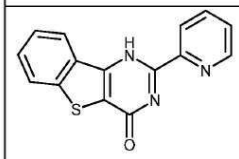
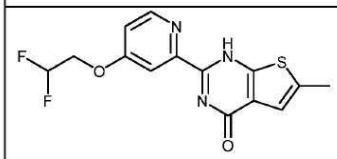
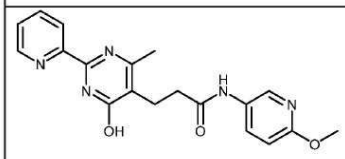
[3294]

	C	C	C	C			
				C			
	C	C	B	C			
	D	C	C	C			
				C			
				C			

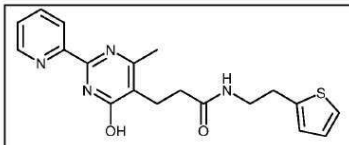
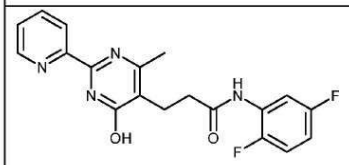
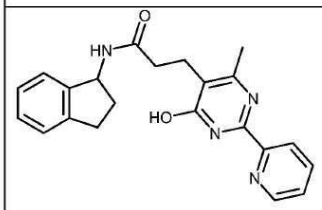
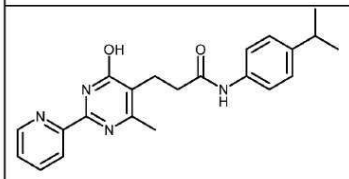
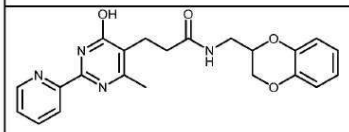
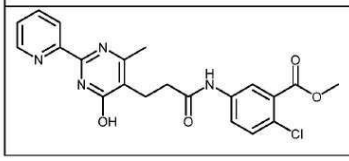
[3295]

				B			
	C	B	B	C			
				C			
				C			
				C			

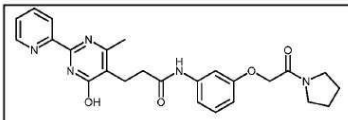
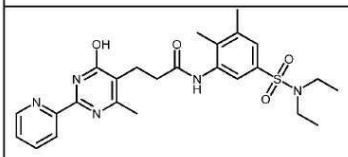
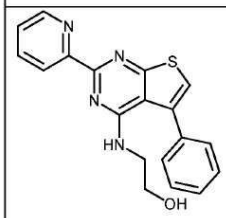
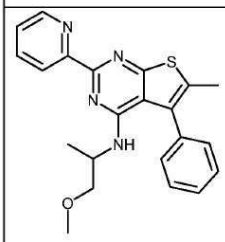
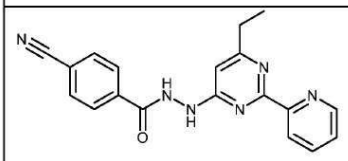
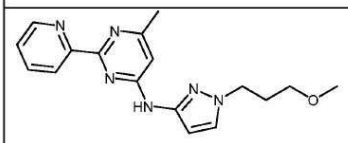
[3296]

				C			
				B			
	C	B	B	C			
				C			F
	C	B	B	D			
				C			

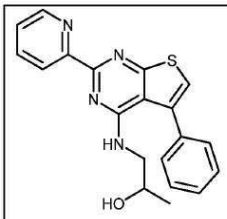
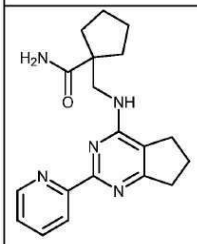
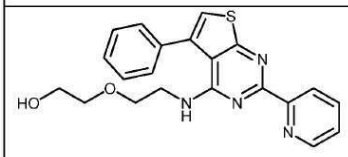
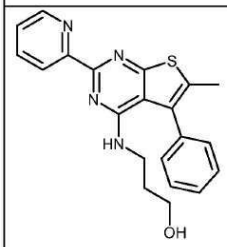
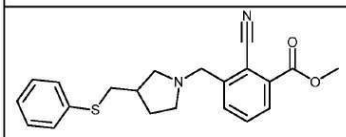
[3297]

				B			
				C			
				B			
				C			
				B			
				C			

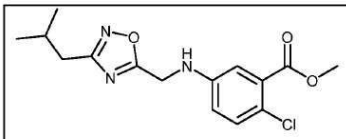
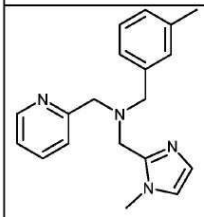
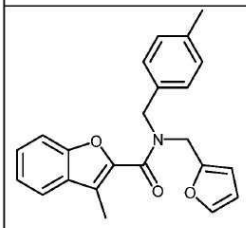
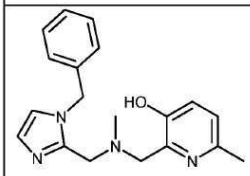
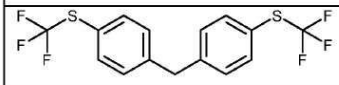
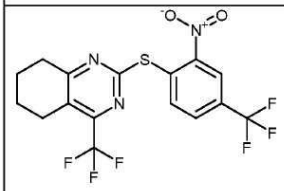
[3298]

				B			
				C			
	C	A	A	B			
	C	B	B	C			
				C			
				C			

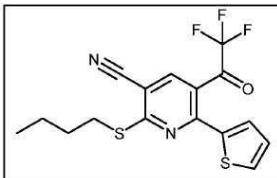
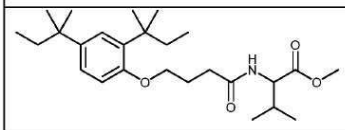
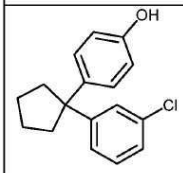
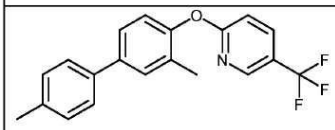
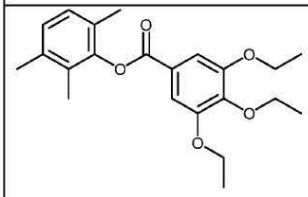
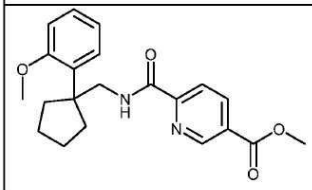
[3299]

	C	A	B	C			
	C	B	B	C			
	B	B	B	C			
	C	C	B	C			
	A	B	A	B			

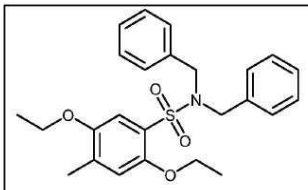
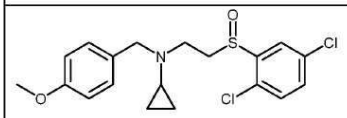
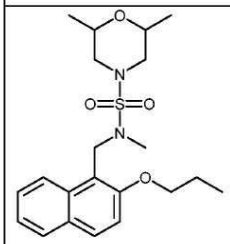
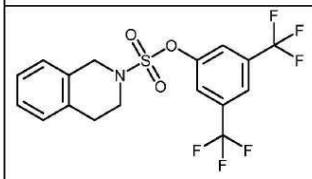
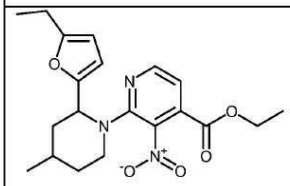
[3300]

	C	B	A	C			
	C	B	B	C			
				C			
				C			
				C			
				C			

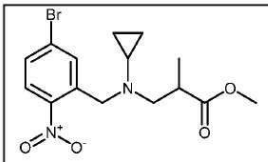
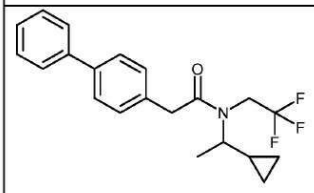
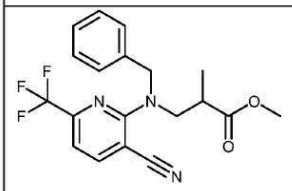
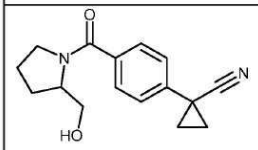
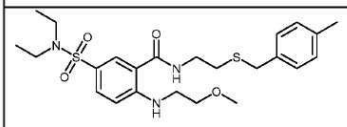
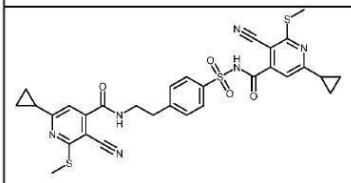
[3301]

				C			
				B			
				B			
				C			
				C			
				B			

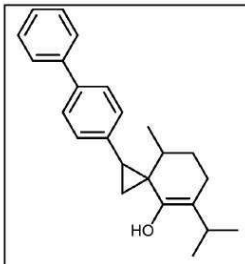
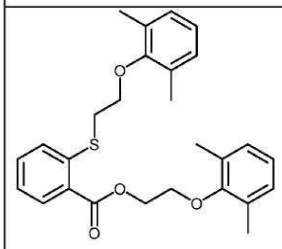
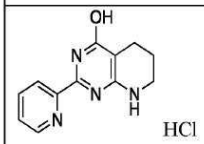
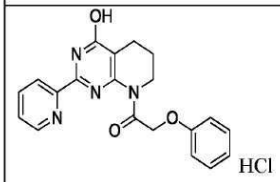
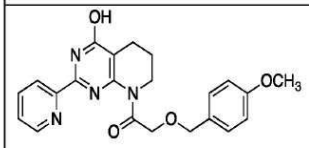
[3302]

				B			
				B			
				B			
				C			
				C			

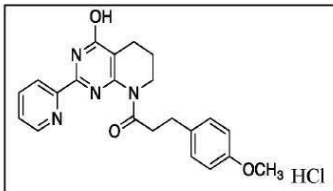
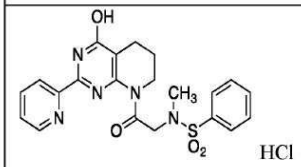
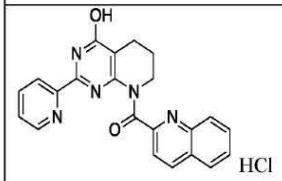
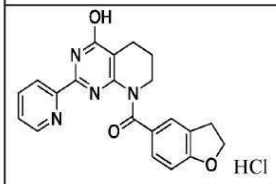
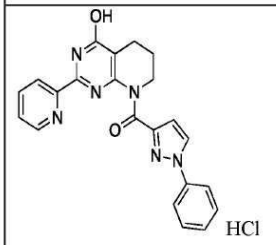
[3303]

				B			
				C			
				B			
				D			
				B			
				C			

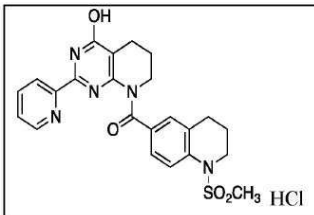
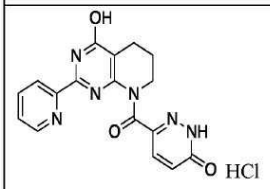
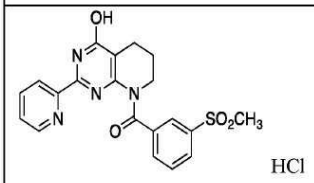
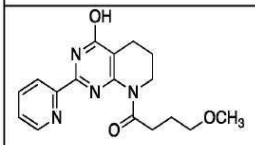
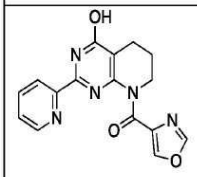
[3304]

				B			
				C			
				B			
				D			
				D			H

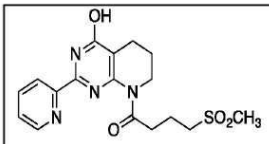
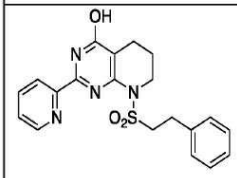
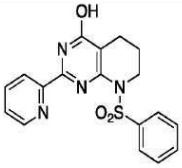
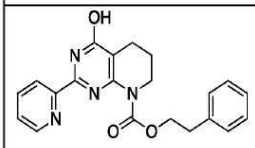
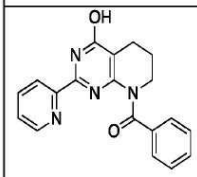
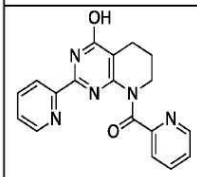
[3305]

	B	C	B	C			
				A			
	C	C	B	D			
				A			
	C	B	B	D			

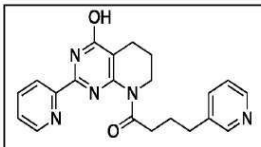
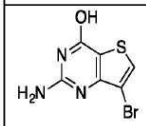
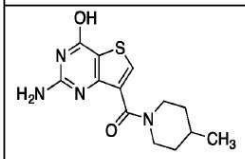
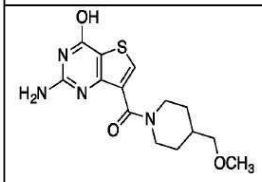
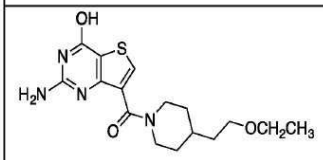
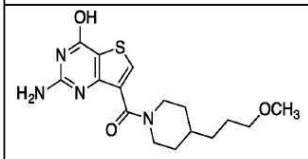
[3306]

				B			
	C	B	C	B			
				C			G
				C			
				B			

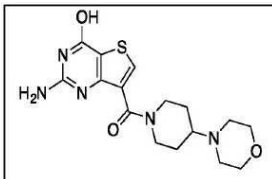
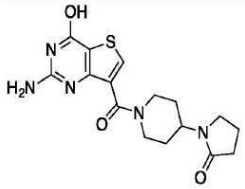
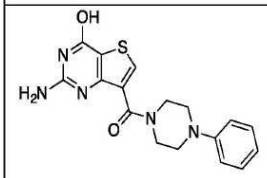
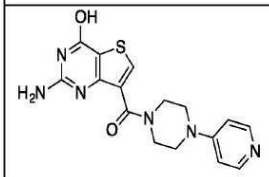
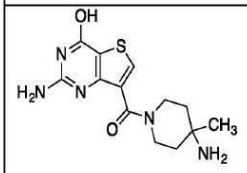
[3307]

				C			
				0			
				A			
	C	B	C	D			
				B			
	B	B	B	C			

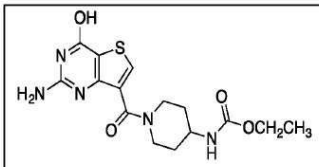
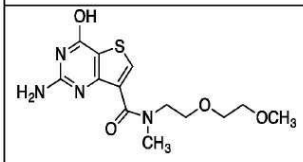
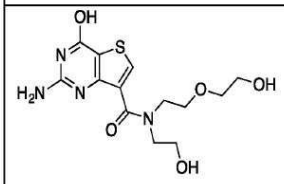
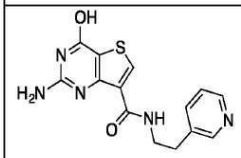
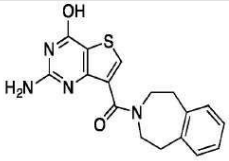
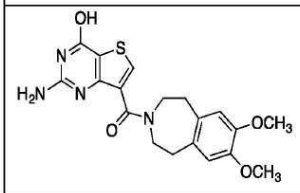
[3308]

	C	C	B	C			
				A			
				A			
				A			
				A			
				B			

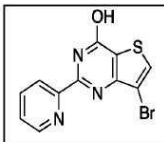
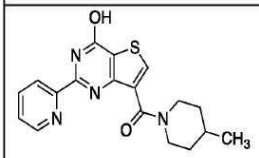
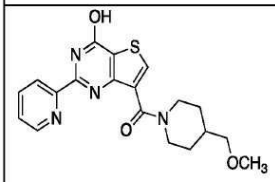
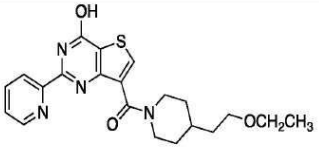
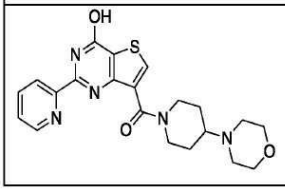
[3309]

				A			
				B			
				B			
				B			
				A			

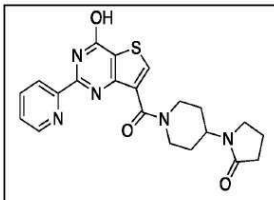
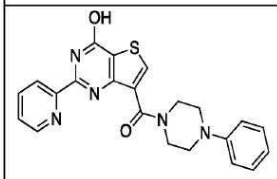
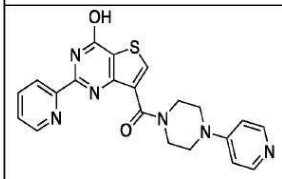
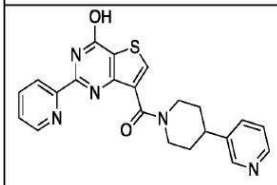
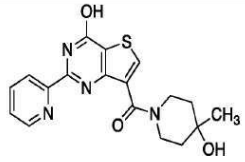
[3310]

				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				B			

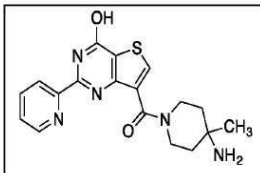
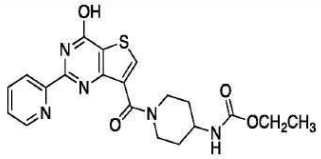
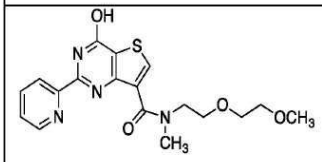
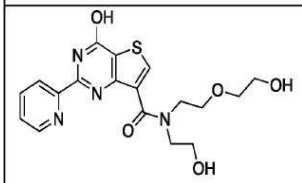
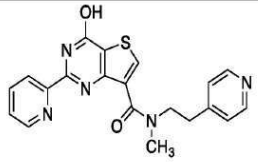
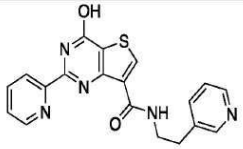
[3311]

	B	B	B	C			
				C			
				B			
				C			
				C			
				B			

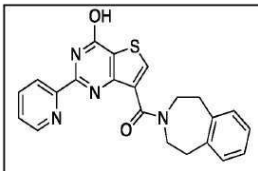
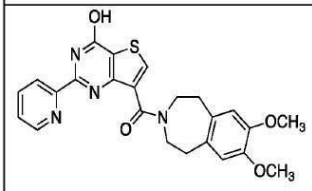
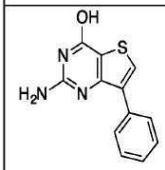
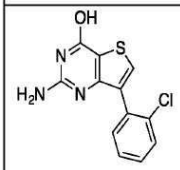
[3312]

	C	C	C	C			
	C	B	C	D			G
	C	B	C	C			
	C	B	D	C			
	C	B	C	B			

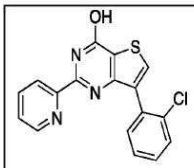
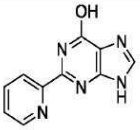
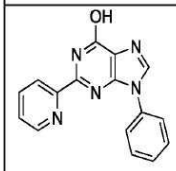
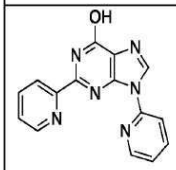
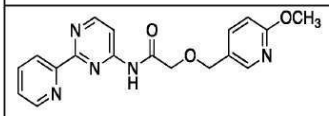
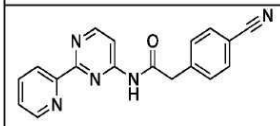
[3313]

	C	D	B	D			
				C			
				C			
	C	C	B	D			
				B			
	C	B	D	C			

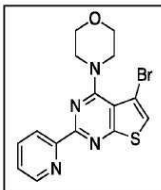
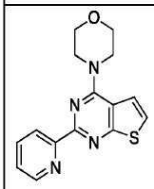
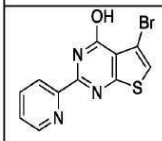
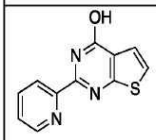
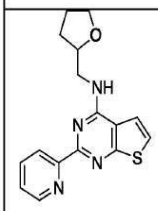
[3314]

				B			
				C			
				A			
				A			
				B	B	C	

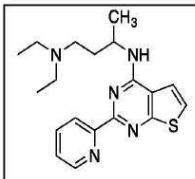
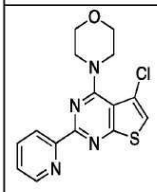
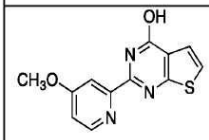
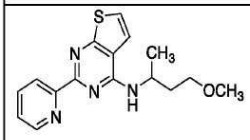
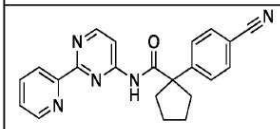
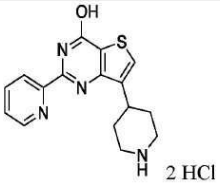
[3315]

	B	B	A	C	C	C	
				B			
	C	B	C	C			
				B			
				B			
				B			

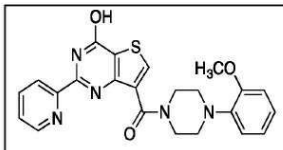
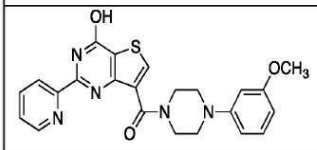
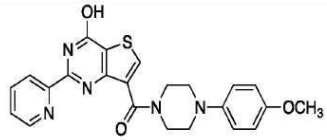
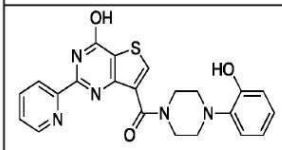
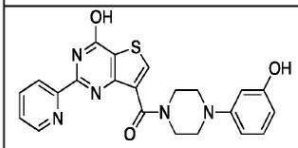
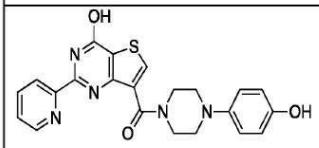
[3316]

				A			
				C			
	C	B	C	C	C	D	
	B	B	B	C	C	C	F
	C	C	B	B			

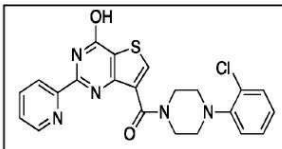
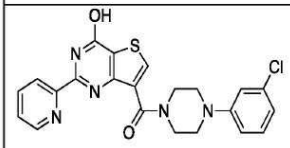
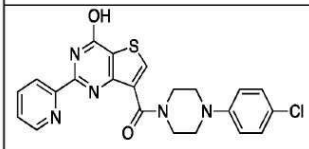
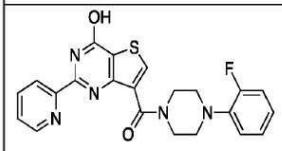
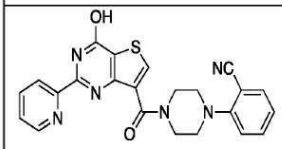
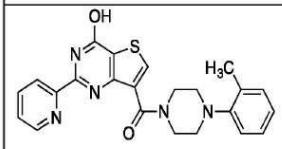
[3317]

				B			
				A			
	C	C	B	C	C	C	G
	C	B	A	B			
				B			
 2 HCl				C			

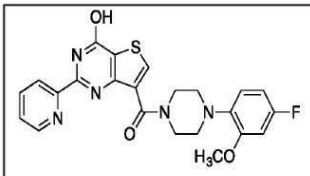
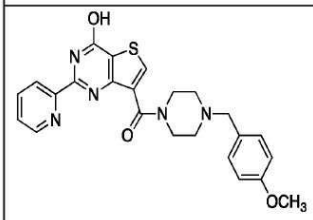
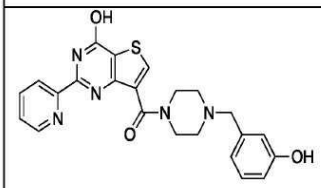
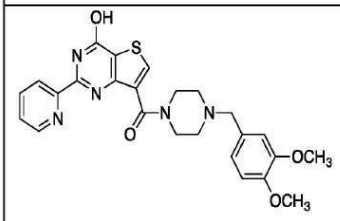
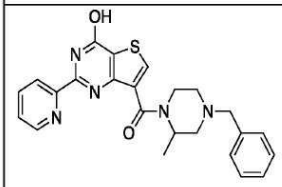
[3318]

				B			
				A	C	C	
				B			
	B	B	A	B			
				B			
				B			

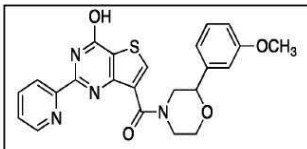
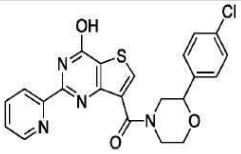
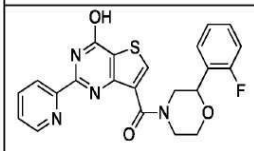
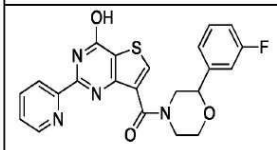
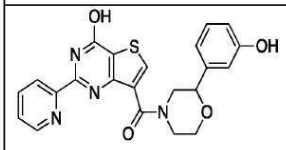
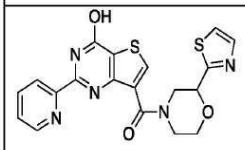
[3319]

				C			
				B			
				B			
				B			
				A			
				B	C	C	

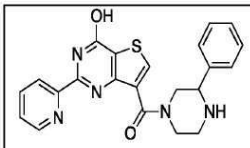
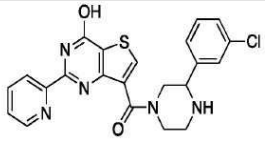
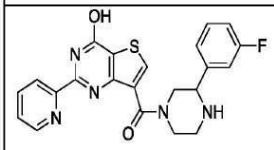
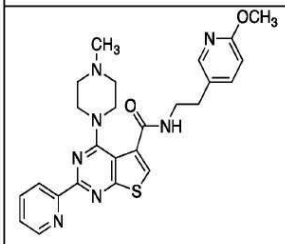
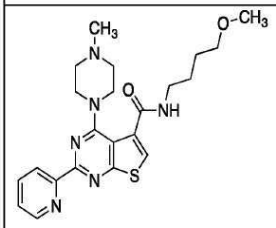
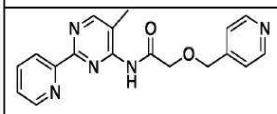
[3320]

				B			
				B			
				D	D	D	F
				B			
				B			

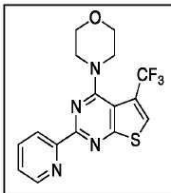
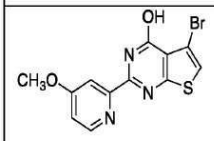
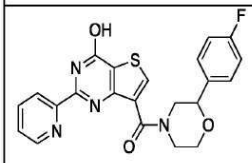
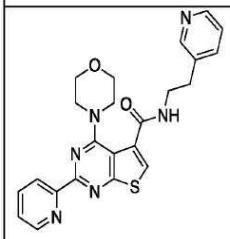
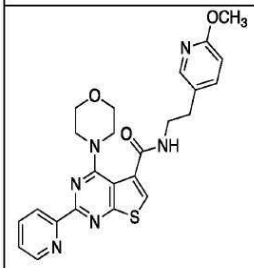
[3321]

				B			
				B			
	C	B	D	B			
				B	A	A	
				C			
				B	C	C	G

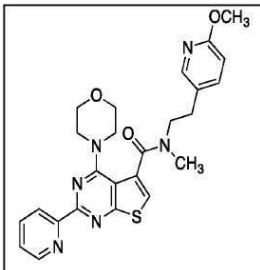
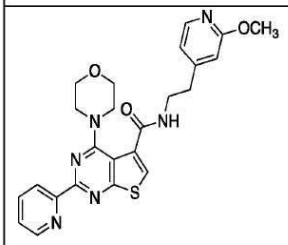
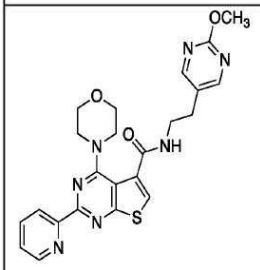
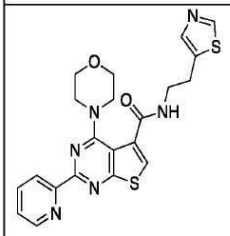
[3322]

				B			
				B			
				B			
	B	B	B	B			
	B	B	A	B			
	C	C	C	C			

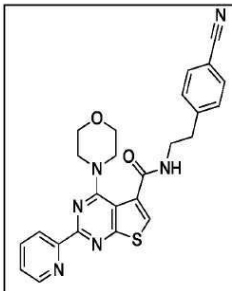
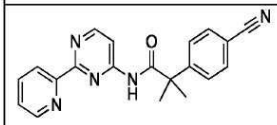
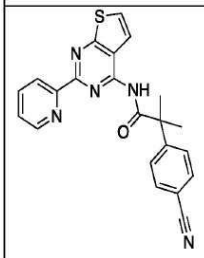
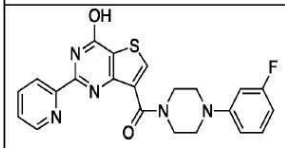
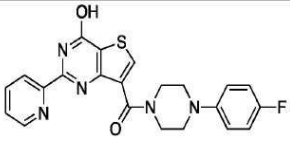
[3323]

				A			
				B	A	B	
	C	C	C	C			
				A	B	C	
				B	B	C	

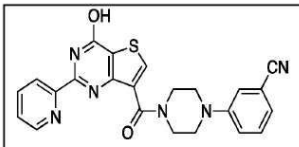
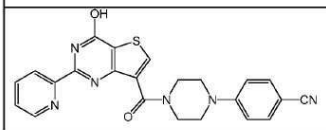
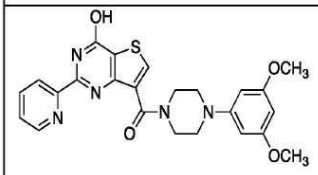
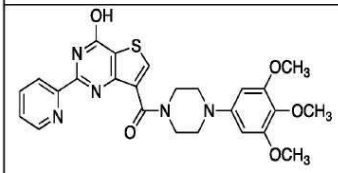
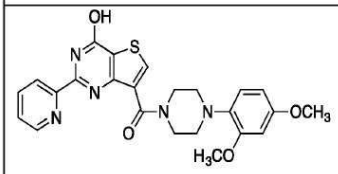
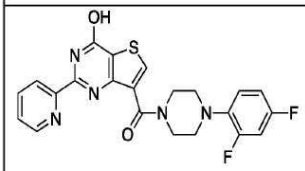
[3324]

				0	B	B	
				A	B	B	
				A	B	B	
				A	A	B	

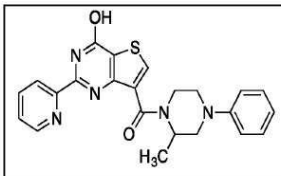
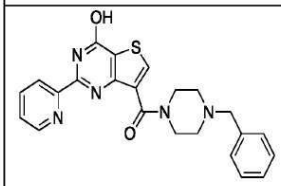
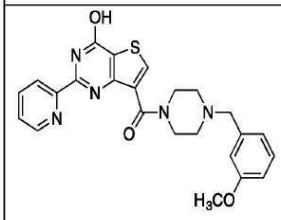
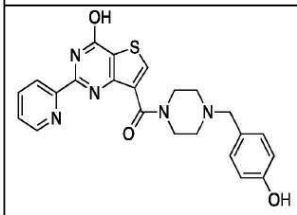
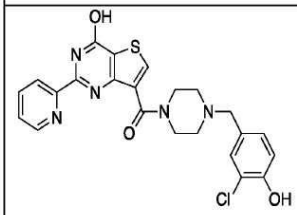
[3325]

				A	A	A	
				A	C	C	
				0	A	A	
				B	C	D	
				0	B	B	

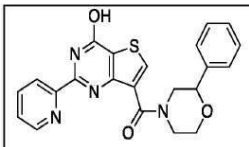
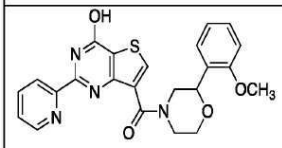
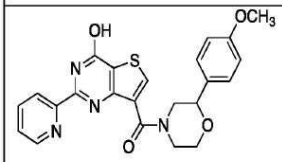
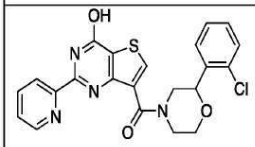
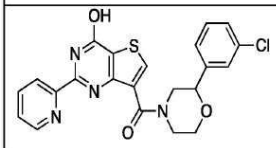
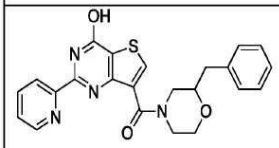
[3326]

				A	B	B	
				0	C	C	
				0	A	A	
				0	A	B	
				B	C	C	
				C	B	B	

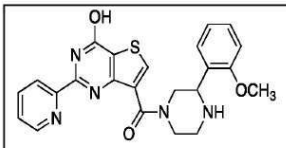
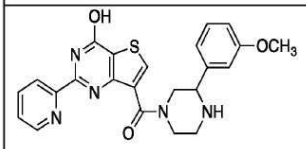
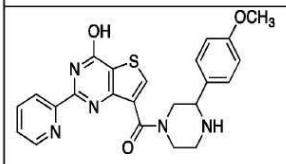
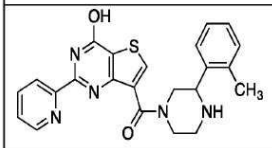
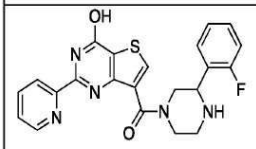
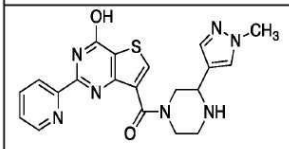
[3327]

	D	C	B	C	D	D	G
				B	C	D	
	D	B	B	B	D	D	
				A	B	B	
				B	D	D	

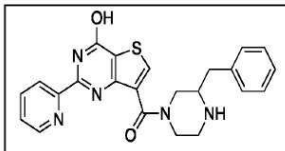
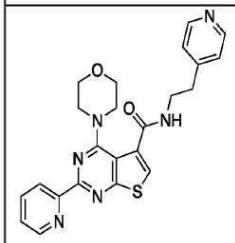
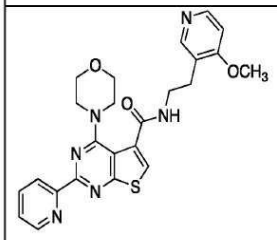
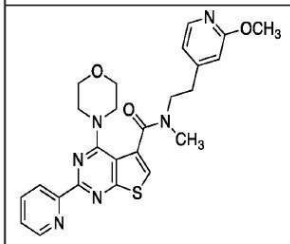
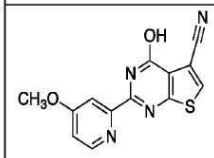
[3328]

				A	B	C	
				C	C	D	F
				B	B	B	
	B	B	C	C	D	D	G
				A	B	C	
				B	C	C	

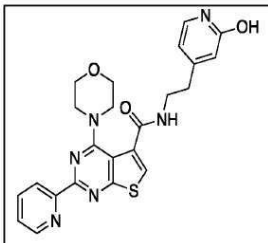
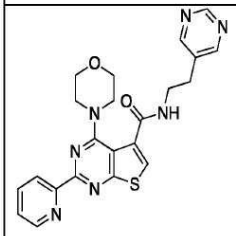
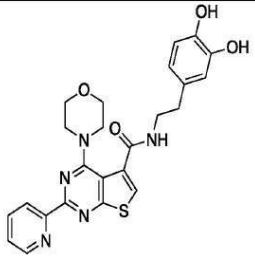
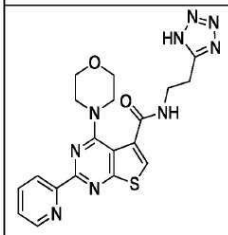
[3329]

				B	C	D	
	C	B	B	B	C	D	F
				A	D	D	
				B	C	D	
				B	C	D	
				A	C	C	

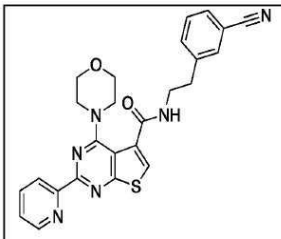
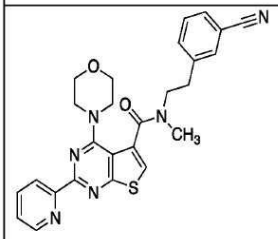
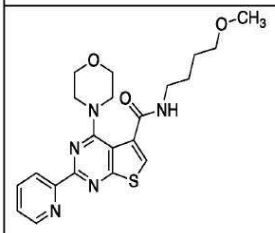
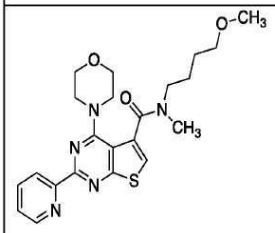
[3330]

				B	C	C	
				0	C	C	
				A	A	B	
				0	B	B	
				0	B	C	

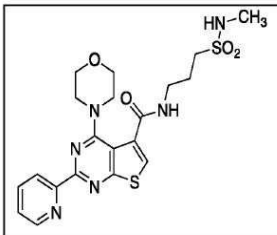
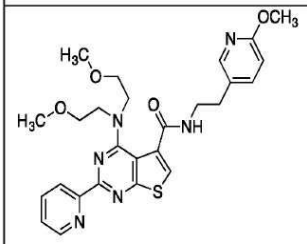
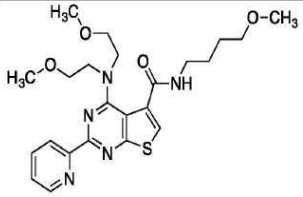
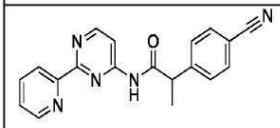
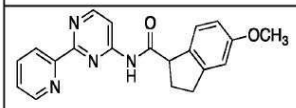
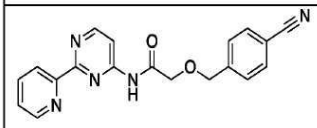
[3331]

				A	A	A	
				A	B	B	
				0	B	A	
				A	B	C	

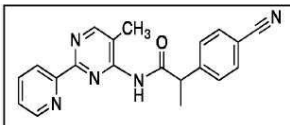
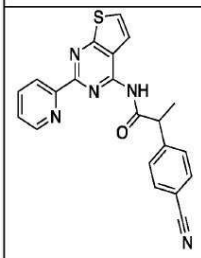
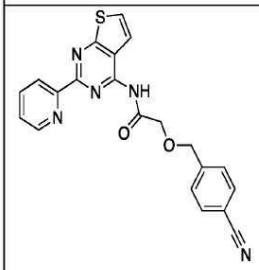
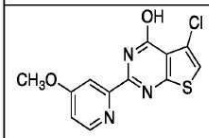
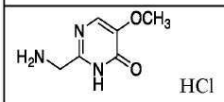
[3332]

				A	B	B	
				A	C	C	
				A	A	B	
				A	B	C	

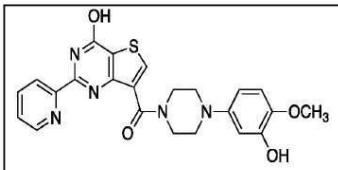
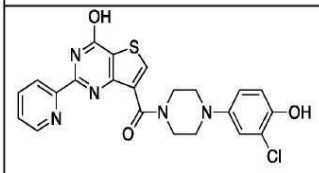
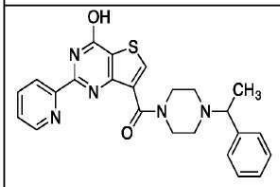
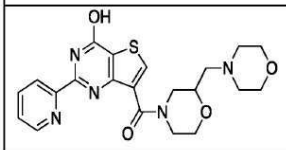
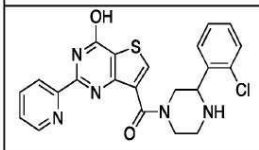
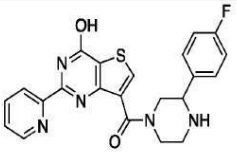
[3333]

				A	B	B	
				A	A	B	
				0	B	C	
				A	C	C	
				A	A	B	
				0	B	C	

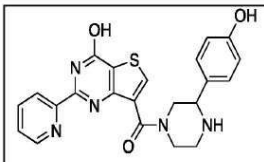
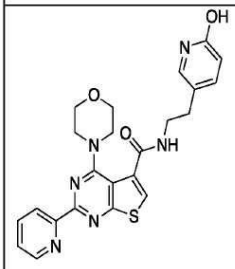
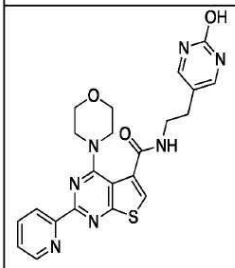
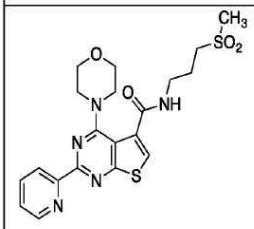
[3334]

				A	C	C	
				A	D	D	
	D	B	B	B	D	D	F
	C	B	C	C	D	D	F
 HCl				B	A	B	

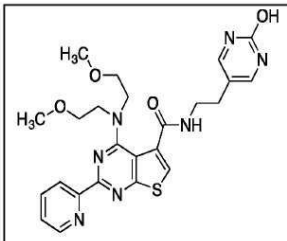
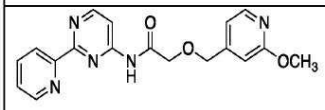
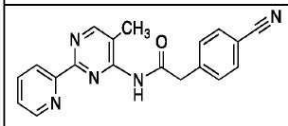
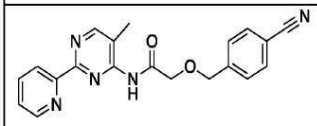
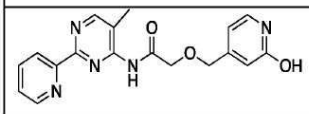
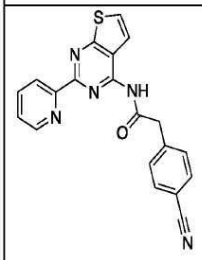
[3335]

				A	C	C	
				C	C	C	F
				C	C	D	F
				A	B	C	
				B	C	D	
				A	D	D	

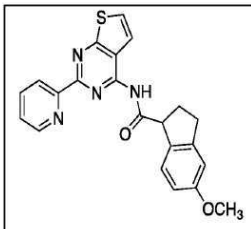
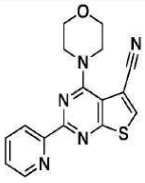
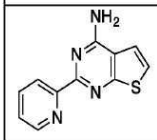
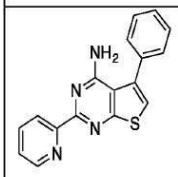
[3336]

	C	C	D	D	D	D	G
				A			
				A			
				A			

[3337]

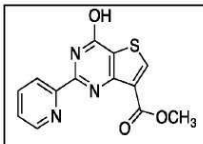
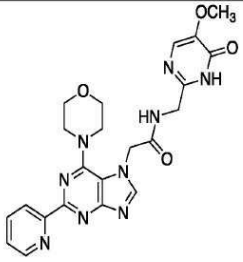
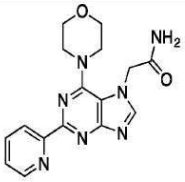
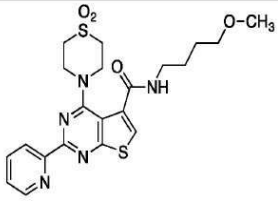
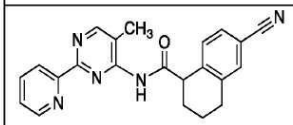
				A			
				B			
				A			
				B			
				B			
				A			

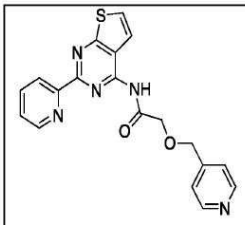
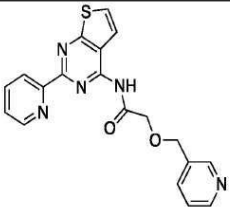
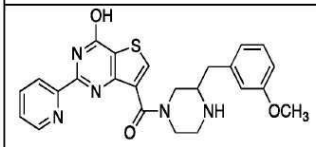
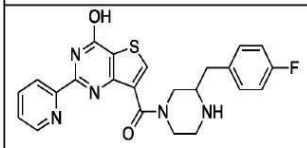
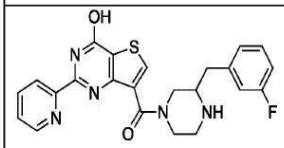
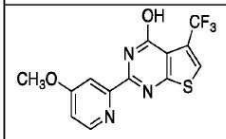
[3338]

				A			
				B			
				A			
				B			
				A			

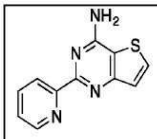
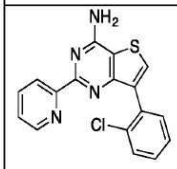
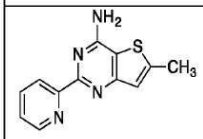
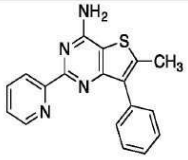
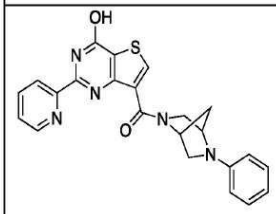
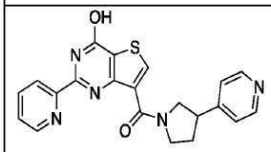
[3339]

[3340]

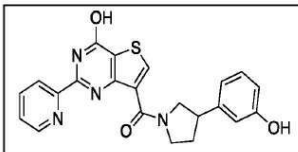
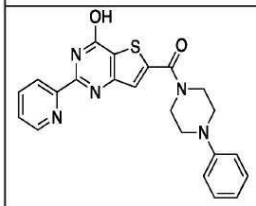
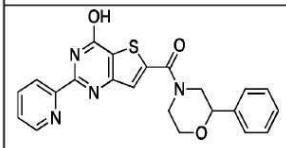
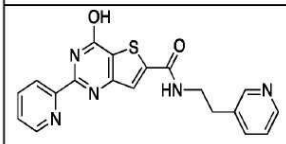
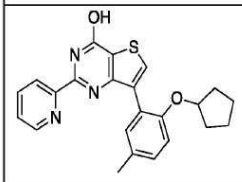
				A			
				A			
	B	B	B	A			
				A	A	A	
	B	B	C	C	C	C	

	C	C	B	C	C	C	
	C	C	C	C	D	D	
				C	C	C	
				C	C	C	
				C	C	C	
				B	B	B	

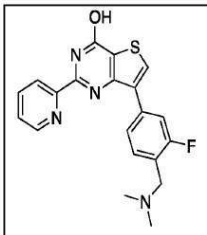
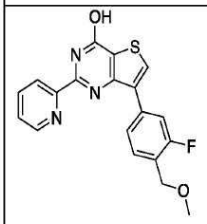
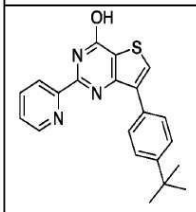
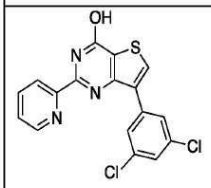
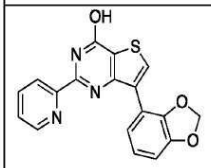
[3341]

	A	B	A	B	B	C	
				A	A	A	
	C	A	B	C	C	C	
				B	A	A	
	C	B	B	D	D	D	
	C	C	C	C	C	C	

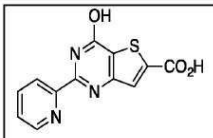
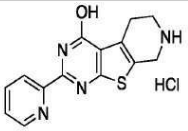
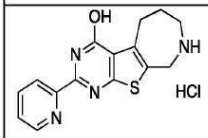
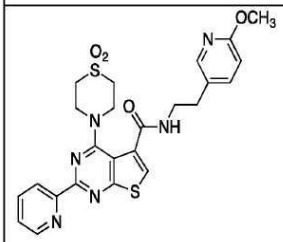
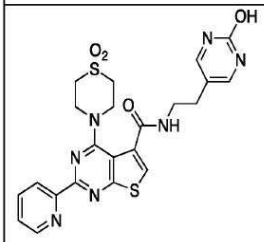
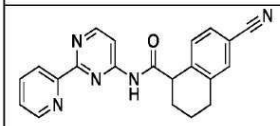
[3342]

	D	C	C	D	D	D	
	C	C	C	C	C	C	
				C	C	D	
				B	C	C	
				C	C	C	

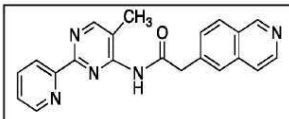
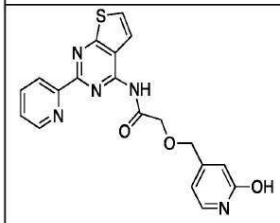
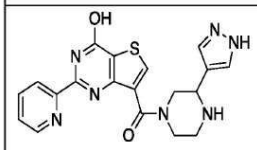
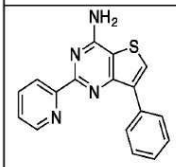
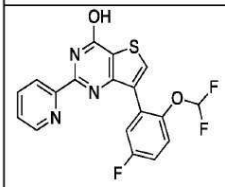
[3343]

	D	B	C	D	D	D	
	C	C	B	C	C	C	
				C	C	C	
	B	B	A	B	A	B	
	B	B	B	C	B	C	

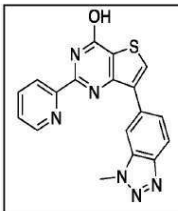
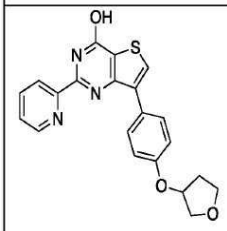
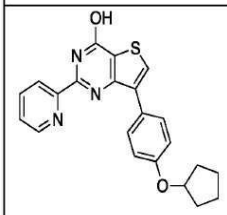
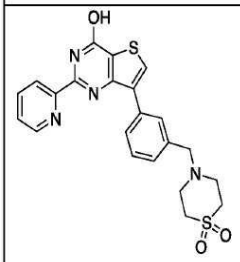
[3344]

	C	C	C	C	C	C	
	D	B	C	C	C	C	
	C	C	B	B	B	B	
				B	B	B	
				B	A	B	
				C	C	C	

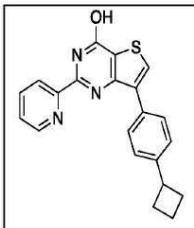
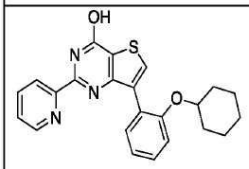
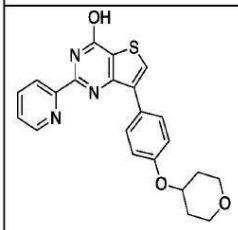
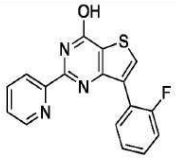
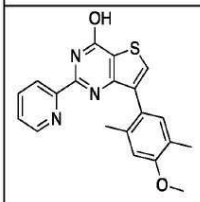
[3345]

	C	B	C	C	C	C	
	B	B	B	C	C	C	
	B	B	B	C	C	D	
	B	A	B	B	C	B	
	C	B	A	B	B	C	

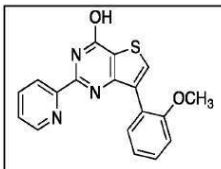
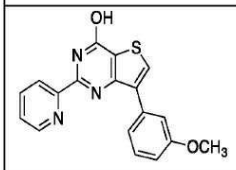
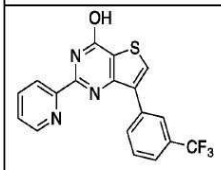
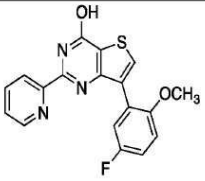
[3346]

	C	A	D	C	C	C	
				B	A	B	
				B	B	B	
	C	B	C	C	C	C	

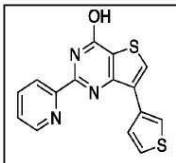
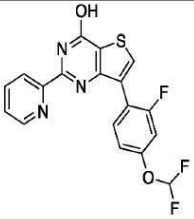
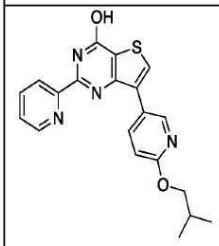
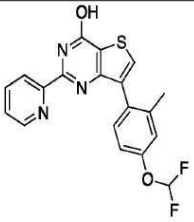
[3347]

				C	C	C	
				C	C	C	
				B	B	B	
	C	B	C	C	C	C	
				B	A	A	

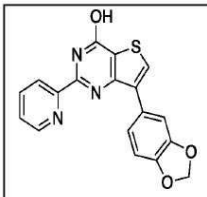
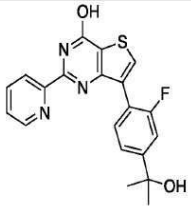
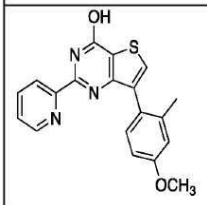
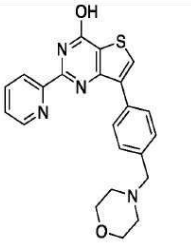
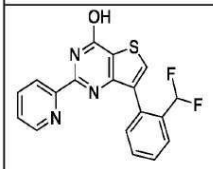
[3348]

	C	B	B	B	B	B	
	C	B	B	C	C	C	
	D	B	C	B	A	A	
	C	B	B	B	B	C	
	C	B	B	C	B	B	

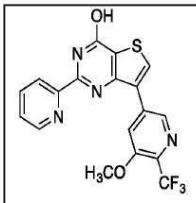
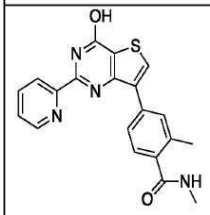
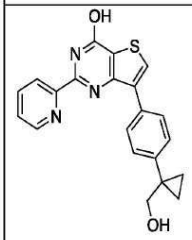
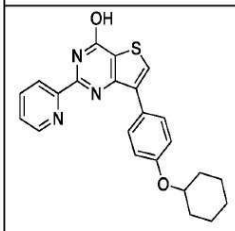
[3349]

	C	C	A	B	B	B	
	C	B	C	C	C	C	
	C	C	C	C	C	C	
				B	B	B	

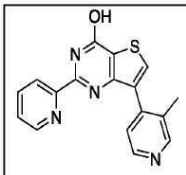
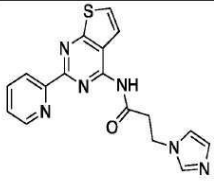
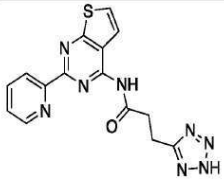
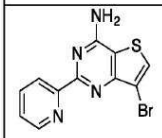
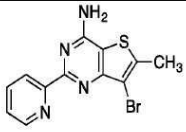
[3350]

	C	B	C	C	C	C	
	C	C	C	C	C	C	
	C	C	B	C	C	C	
				B	B	B	
	C	B	B	C	C	C	

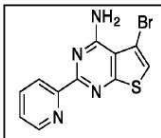
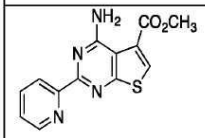
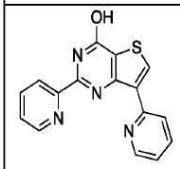
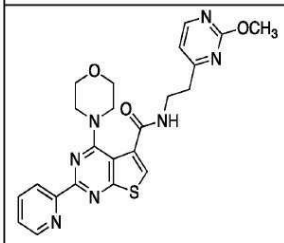
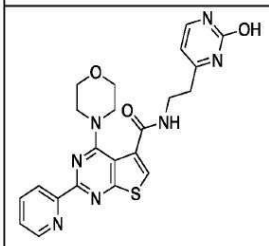
[3351]

	C	C	C	C	C	C	
	B	B	B	B	B	B	
	D	B	D	C	C	C	
				B	B	B	

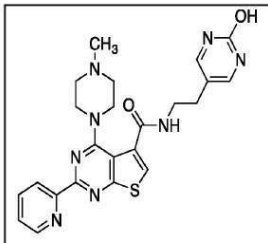
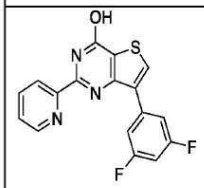
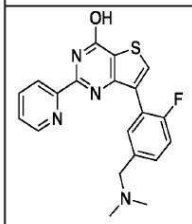
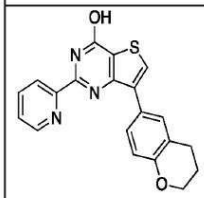
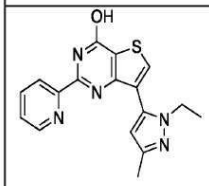
[3352]

	C	B	D	C	C	C	
	D	B	C	C	C	D	
	C	B	C	C	C	C	
	C	B	C	C	D	C	
				B	A	B	
				B	B	A	

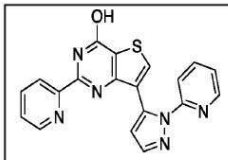
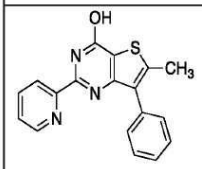
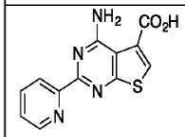
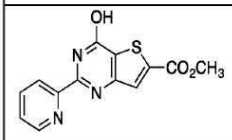
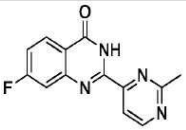
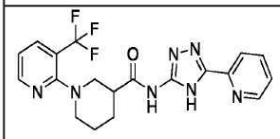
[3353]

				B	B	C	
				B	B	B	
	B	B	C	A	C	B	
				A	B	B	
				A	C	C	

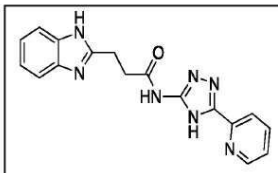
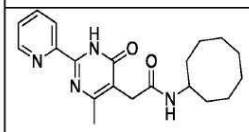
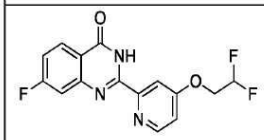
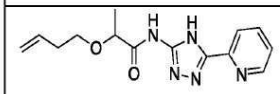
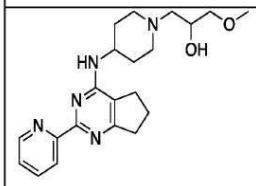
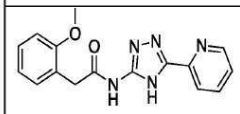
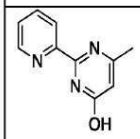
[3354]

	C	A	A	B	C	C	E
	C	C	B	C	C	C	E
	C	B	C	B	C	C	F
	C	B	B	B	B	C	
				C	C	C	F

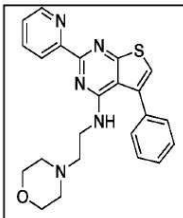
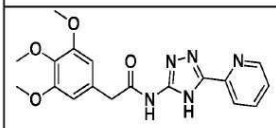
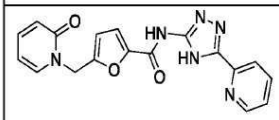
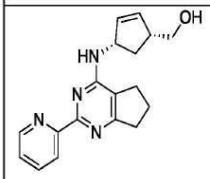
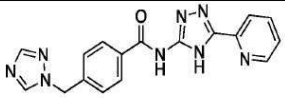
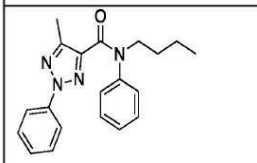
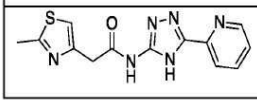
[3355]

				A	B	B	
	C	B	A	C	B	B	
				B	C	C	
				C	C	C	E
				D			
				C			

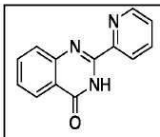
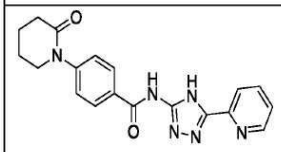
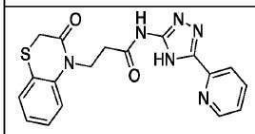
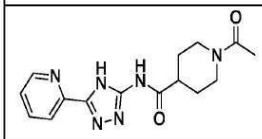
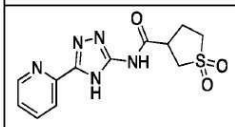
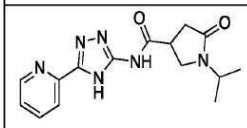
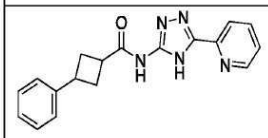
[3356]

				C			
				C			
				C			
				B			
				B			
				B			
				B			

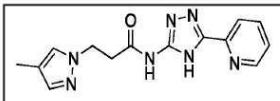
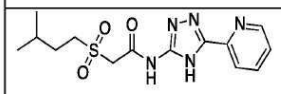
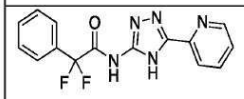
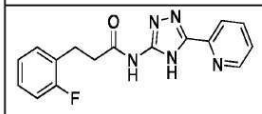
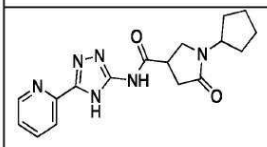
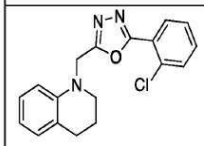
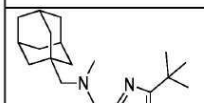
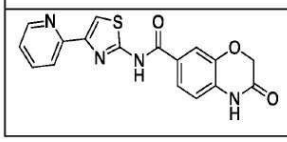
[3357]

				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

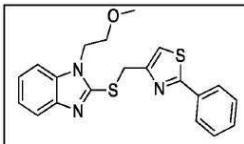
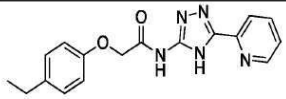
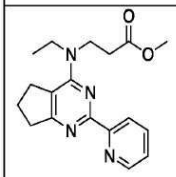
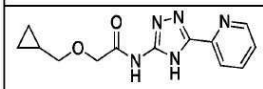
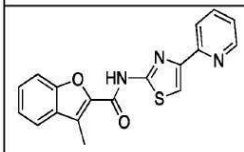
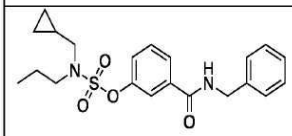
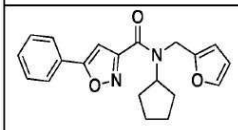
[3358]

				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

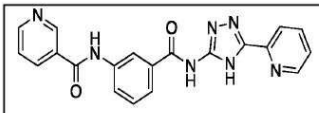
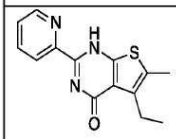
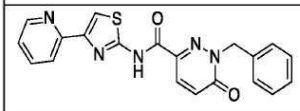
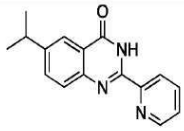
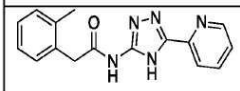
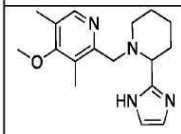
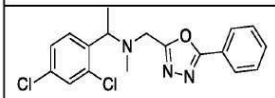
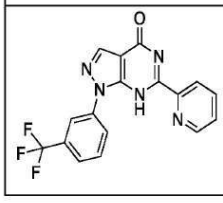
[3359]

				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

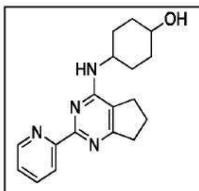
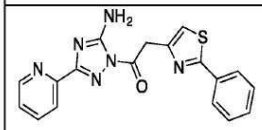
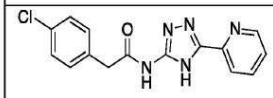
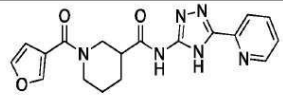
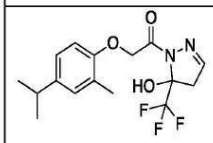
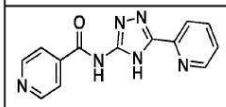
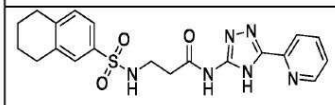
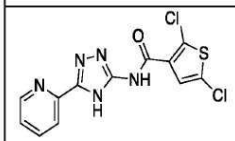
[3360]

				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

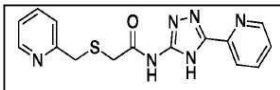
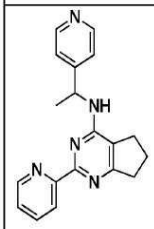
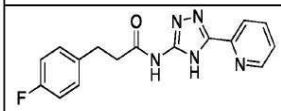
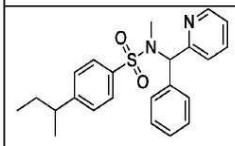
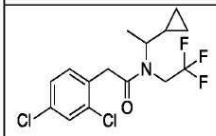
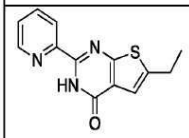
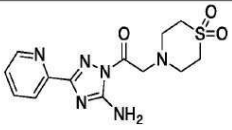
[3361]

				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

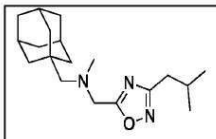
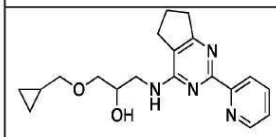
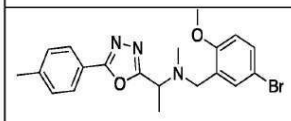
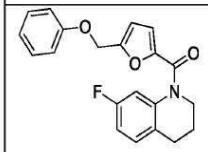
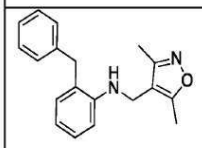
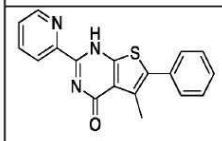
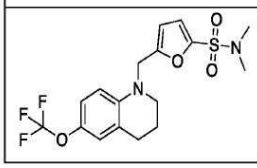
[3362]

				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

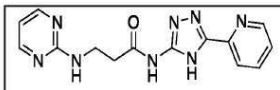
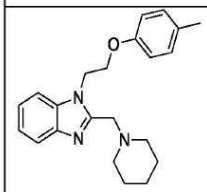
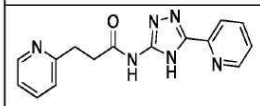
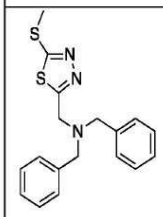
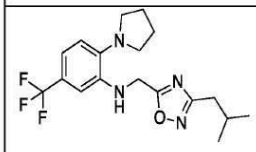
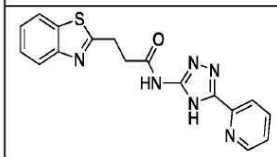
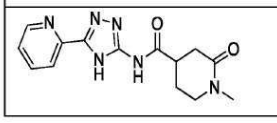
[3363]

				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

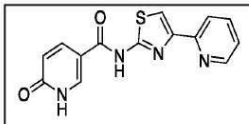
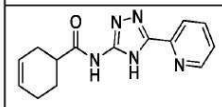
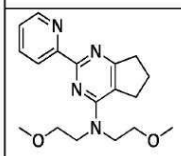
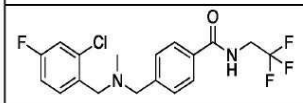
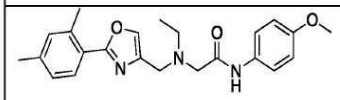
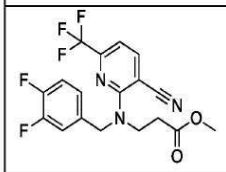
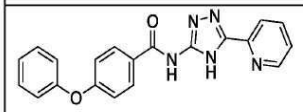
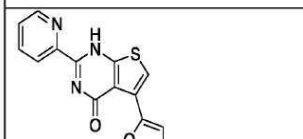
[3364]

				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

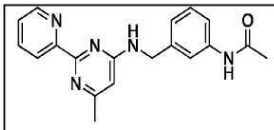
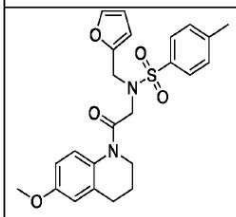
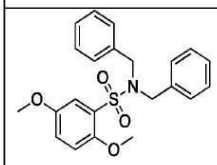
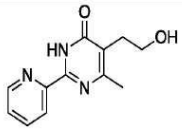
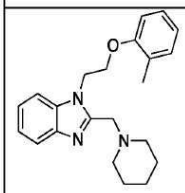
[3365]

				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

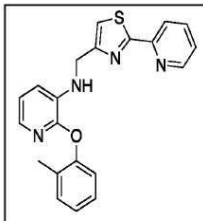
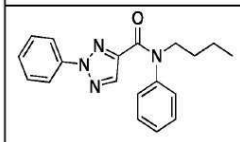
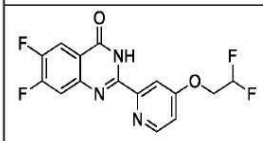
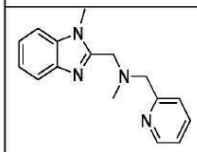
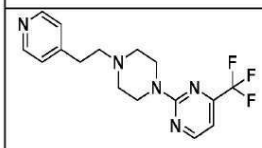
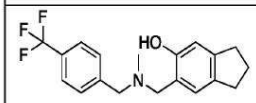
[3366]

				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

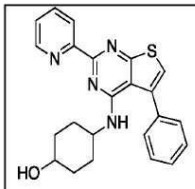
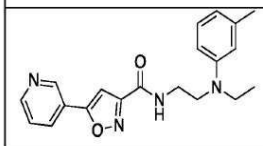
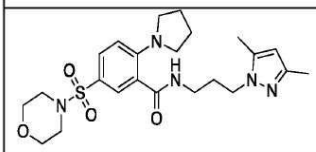
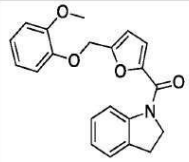
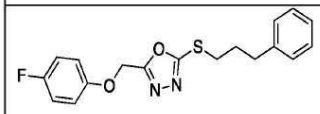
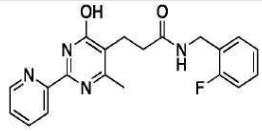
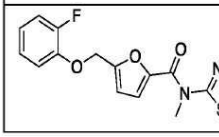
[3367]

				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

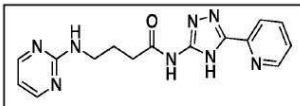
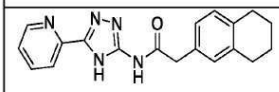
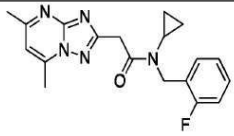
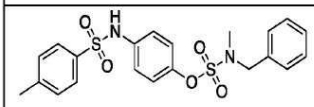
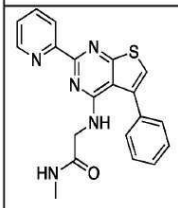
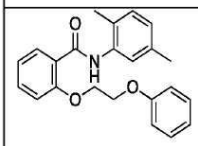
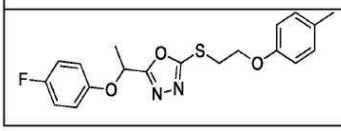
[3368]

				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

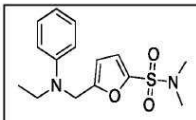
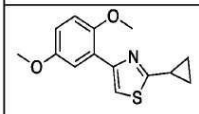
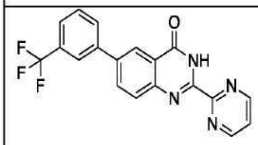
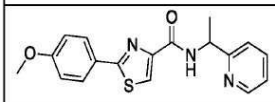
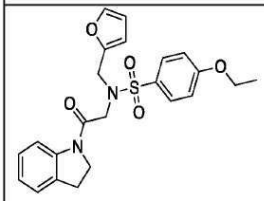
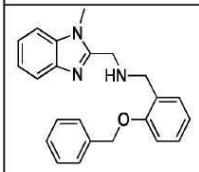
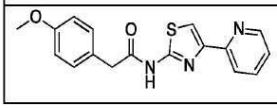
[3369]

				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

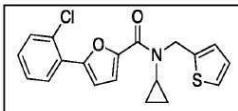
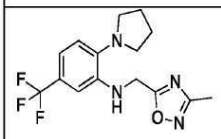
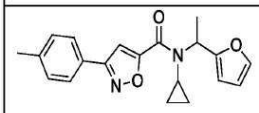
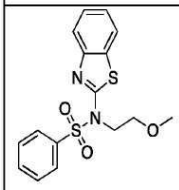
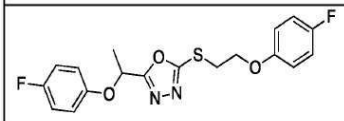
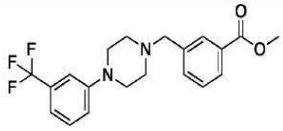
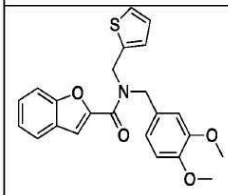
[3370]

				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

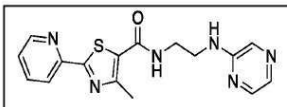
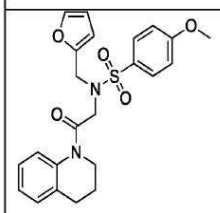
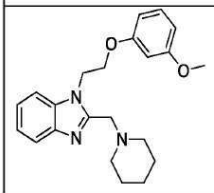
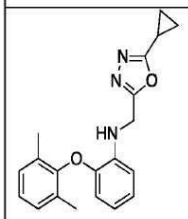
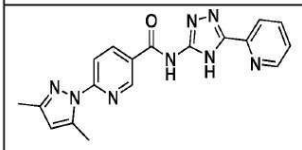
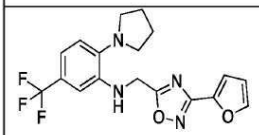
[3371]

				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

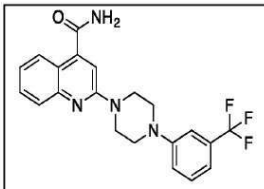
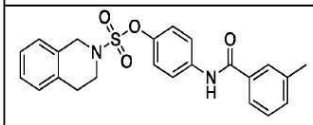
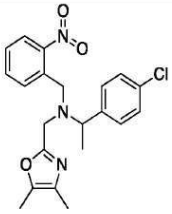
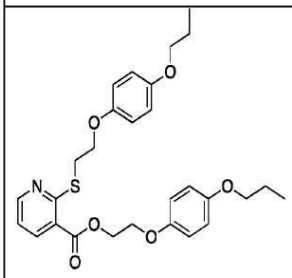
[3372]

				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

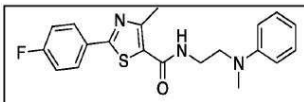
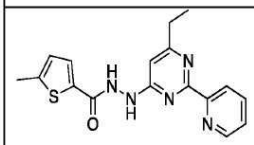
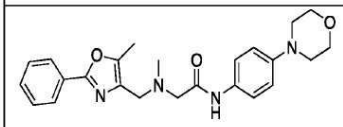
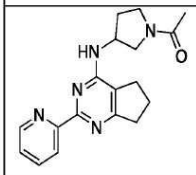
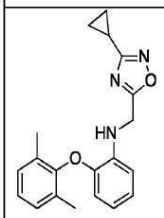
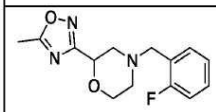
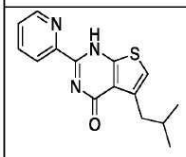
[3373]

				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

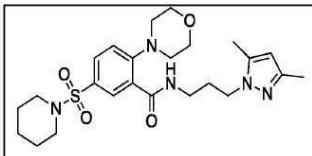
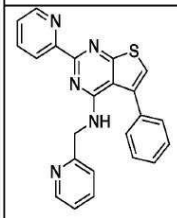
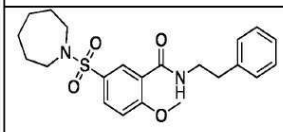
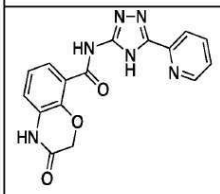
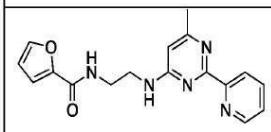
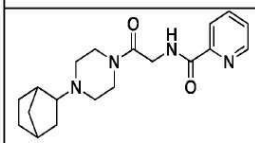
[3374]

				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

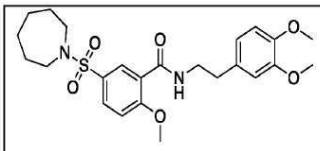
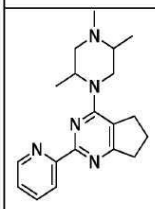
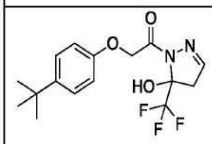
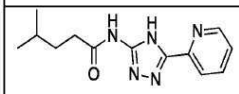
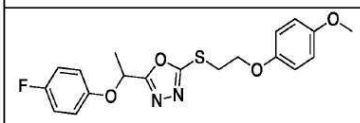
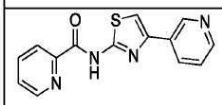
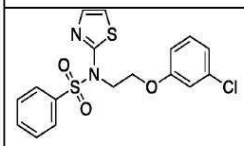
[3375]

				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

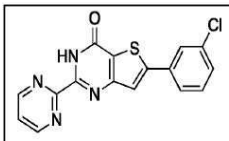
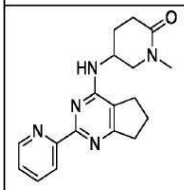
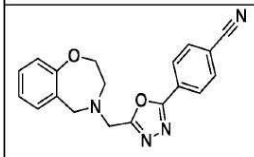
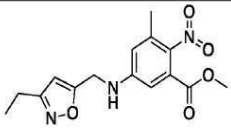
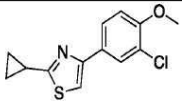
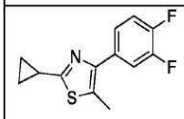
[3376]

				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

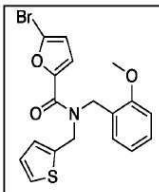
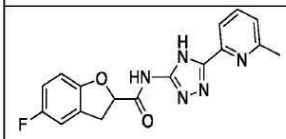
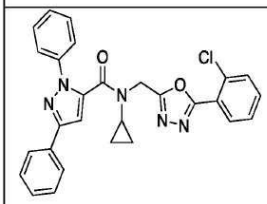
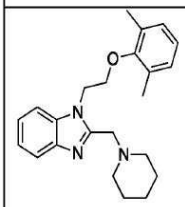
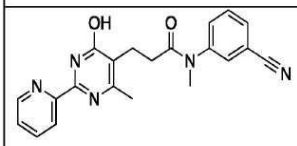
[3377]

				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

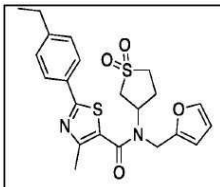
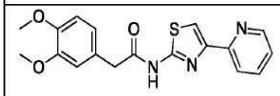
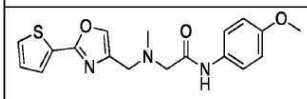
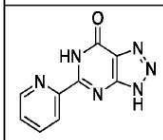
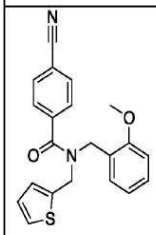
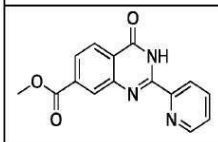
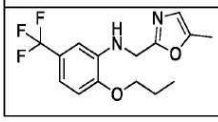
[3378]

				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

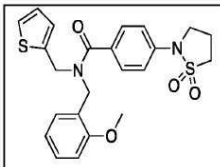
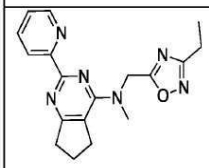
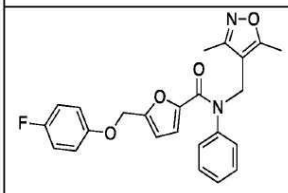
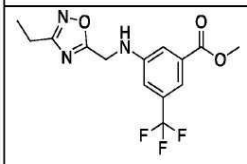
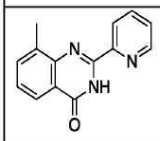
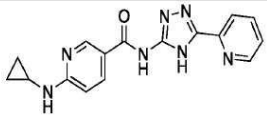
[3379]

				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

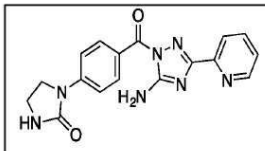
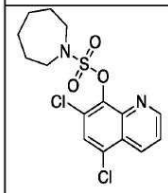
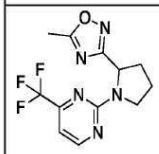
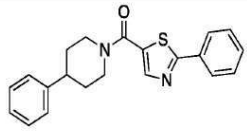
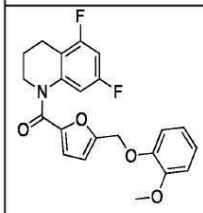
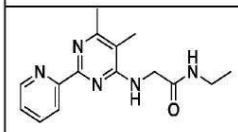
[3380]

				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

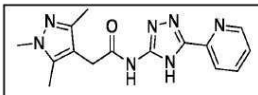
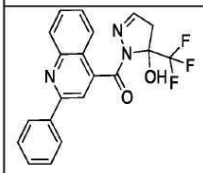
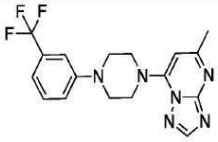
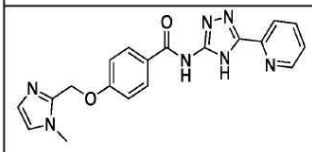
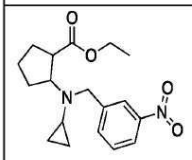
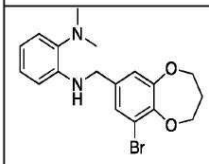
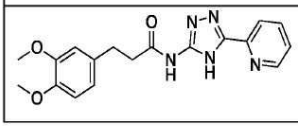
[3381]

				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

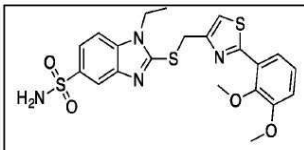
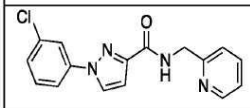
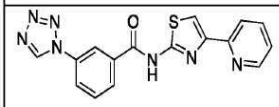
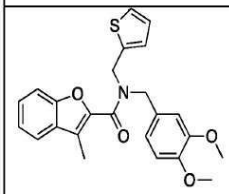
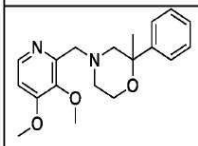
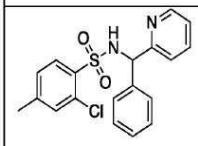
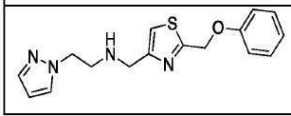
[3382]

				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

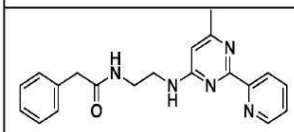
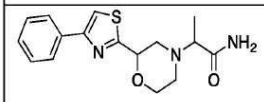
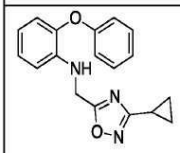
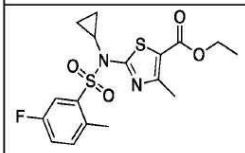
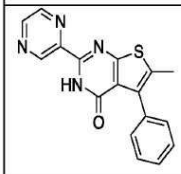
[3383]

				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

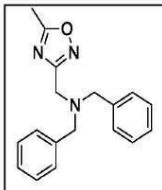
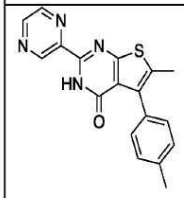
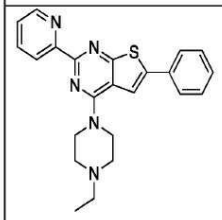
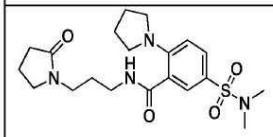
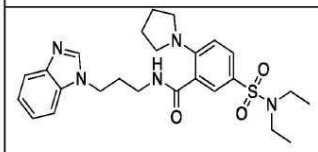
[3384]

				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

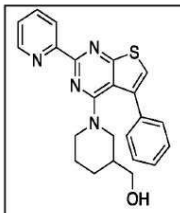
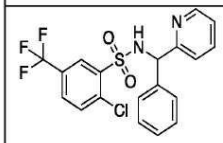
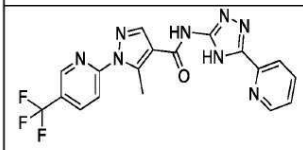
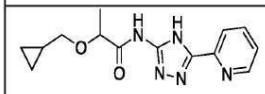
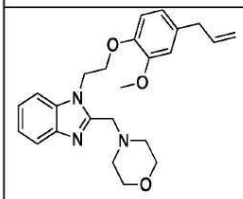
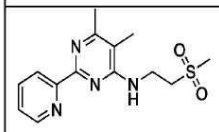
[3385]

				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

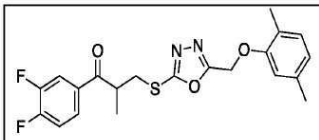
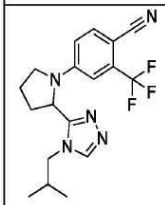
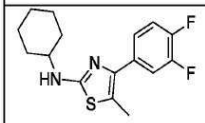
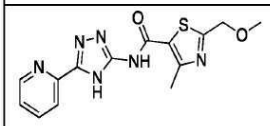
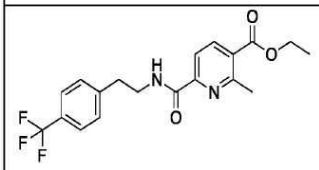
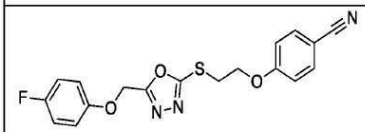
[3386]

				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

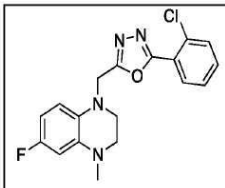
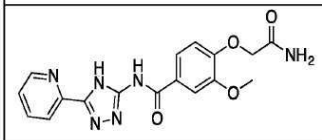
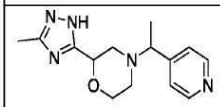
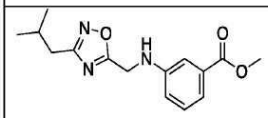
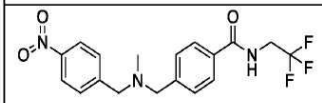
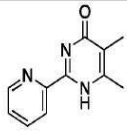
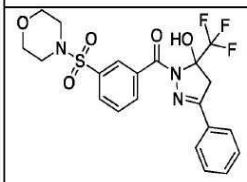
[3387]

				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

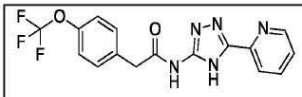
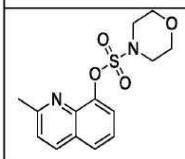
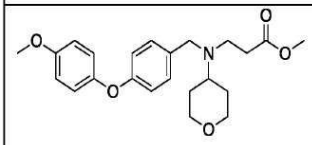
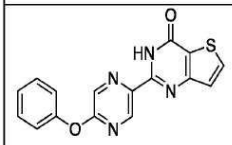
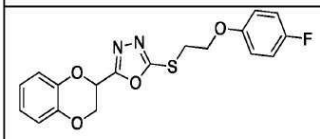
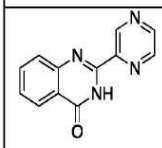
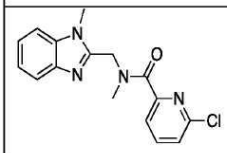
[3388]

				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

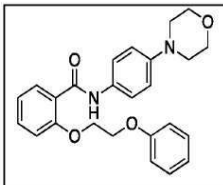
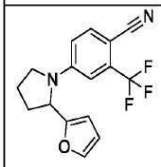
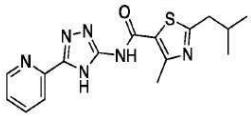
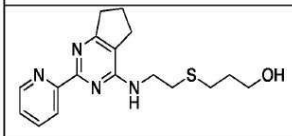
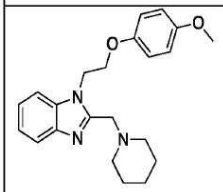
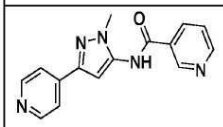
[3389]

				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

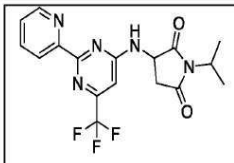
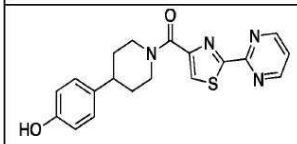
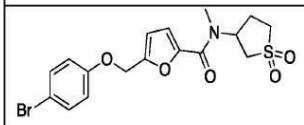
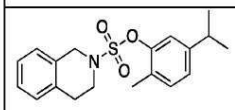
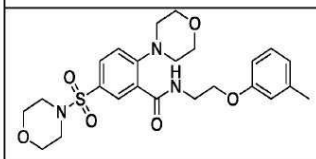
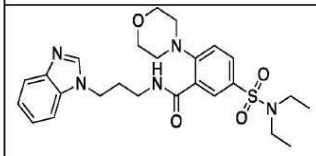
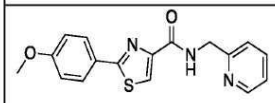
[3390]

				B			
				B			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			

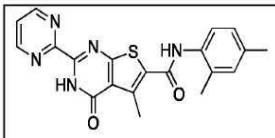
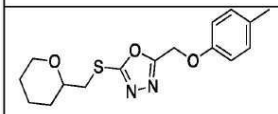
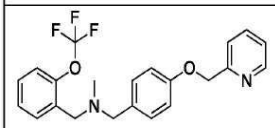
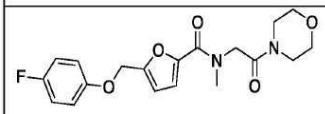
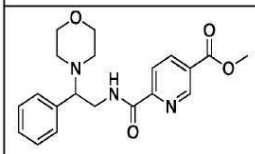
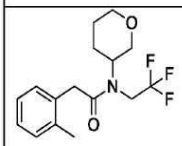
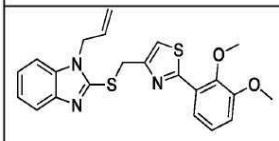
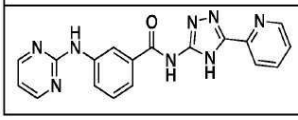
[3391]

				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			

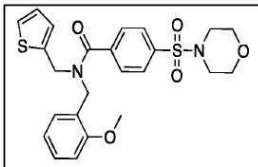
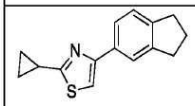
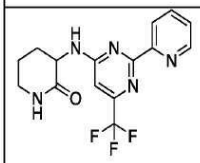
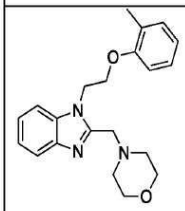
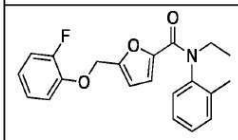
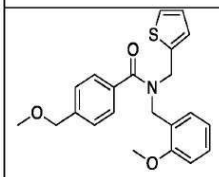
[3392]

				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			

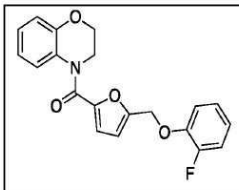
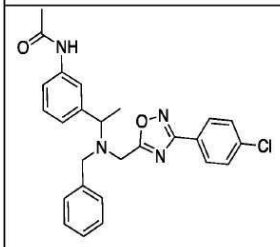
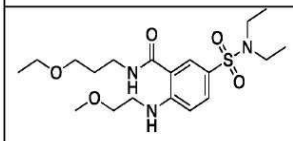
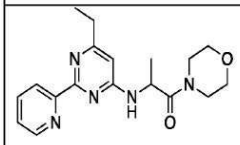
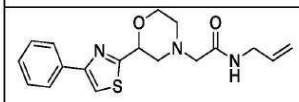
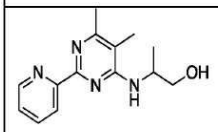
[3393]

				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			

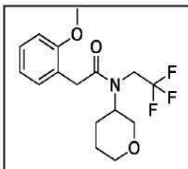
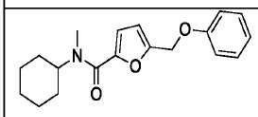
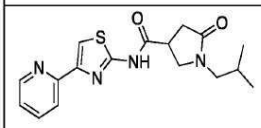
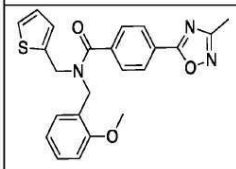
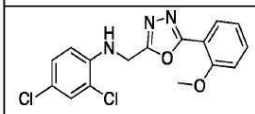
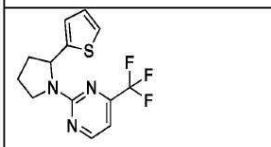
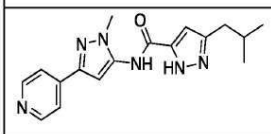
[3394]

				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			

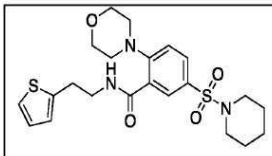
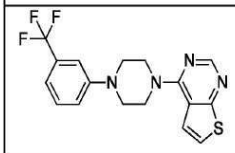
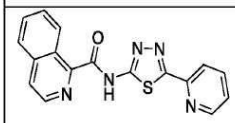
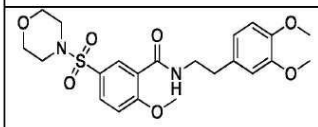
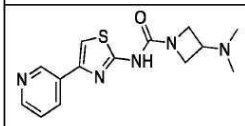
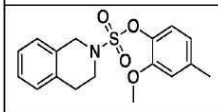
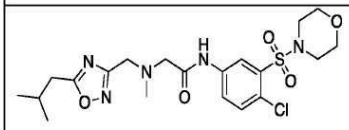
[3395]

				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			

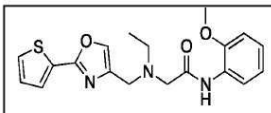
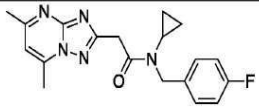
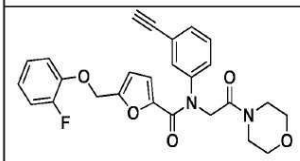
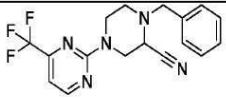
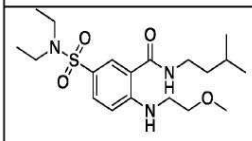
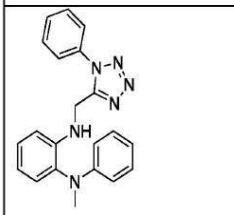
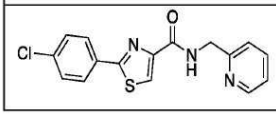
[3396]

				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			

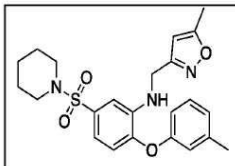
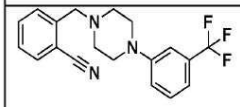
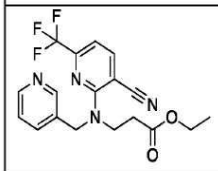
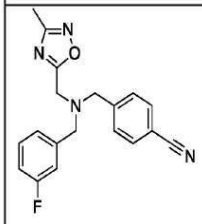
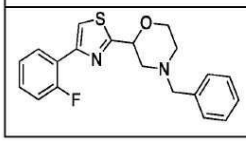
[3397]

				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			

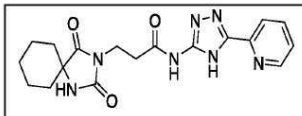
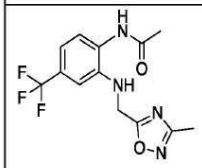
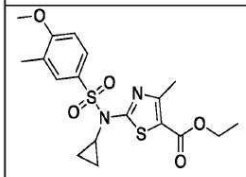
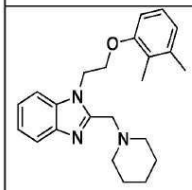
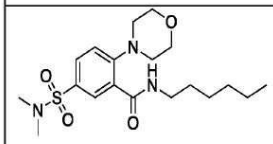
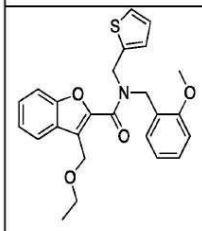
[3398]

				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			

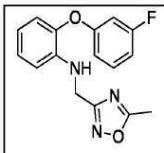
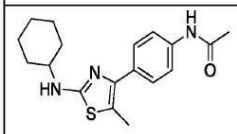
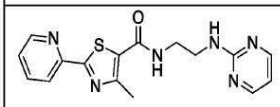
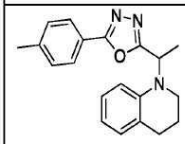
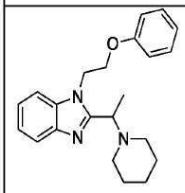
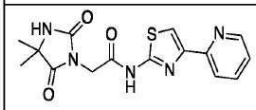
[3399]

				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			

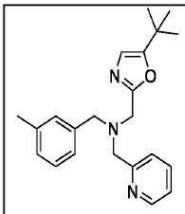
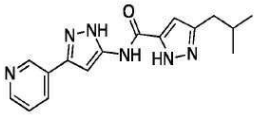
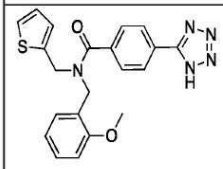
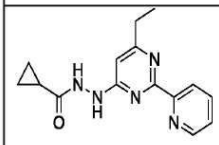
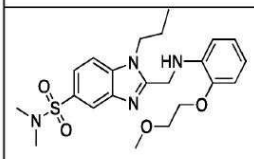
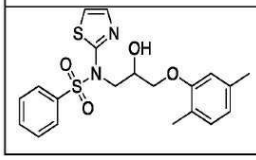
[3400]

				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			

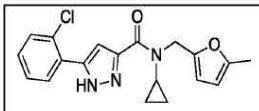
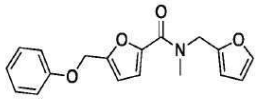
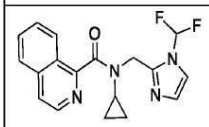
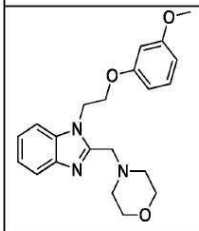
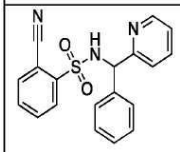
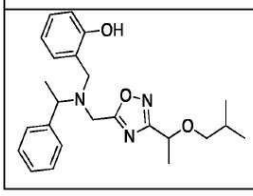
[3401]

				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			

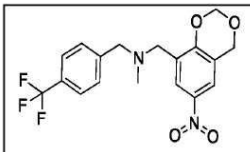
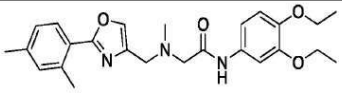
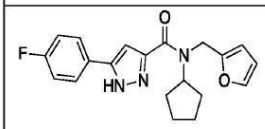
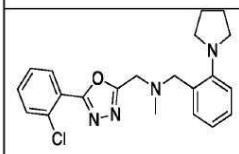
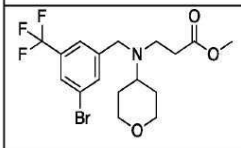
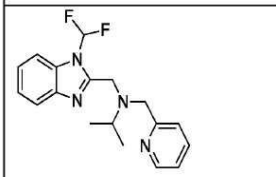
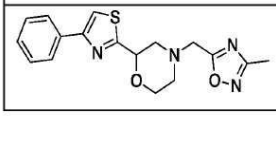
[3402]

				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			

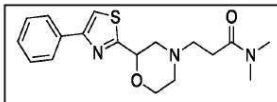
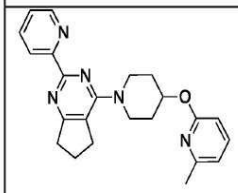
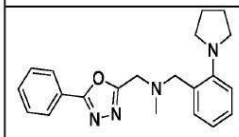
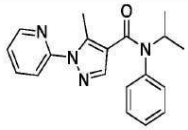
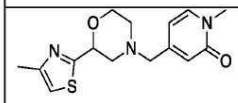
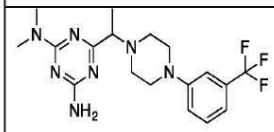
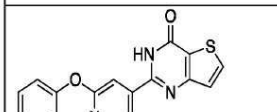
[3403]

				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			

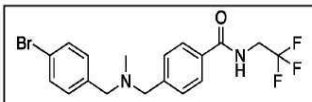
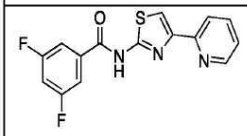
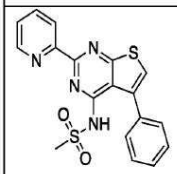
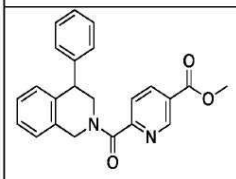
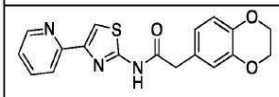
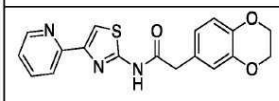
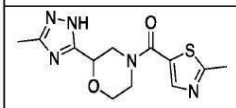
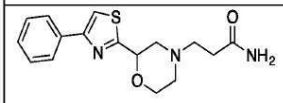
[3404]

				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			

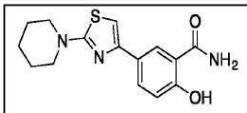
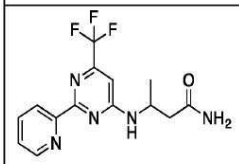
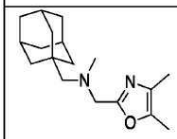
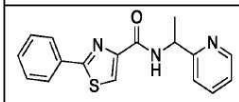
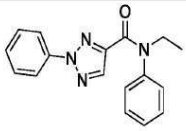
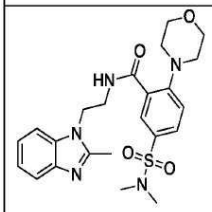
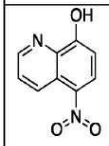
[3405]

				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			

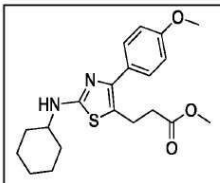
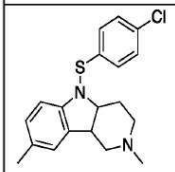
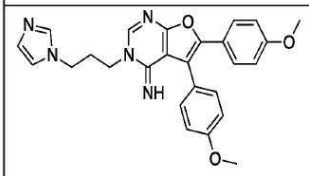
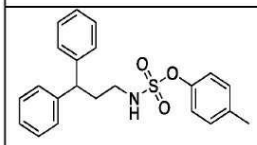
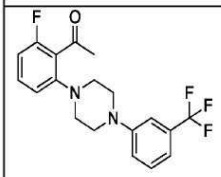
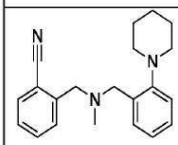
[3406]

				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			

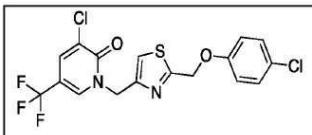
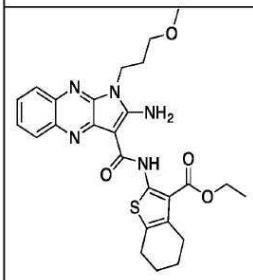
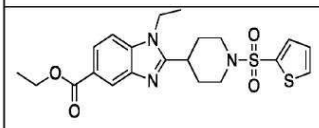
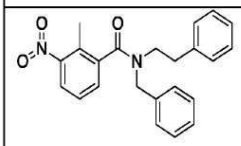
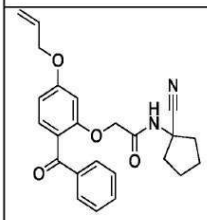
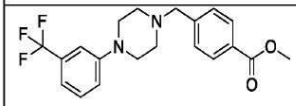
[3407]

				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				B			

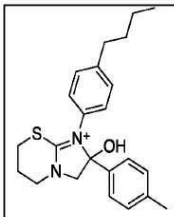
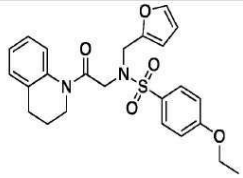
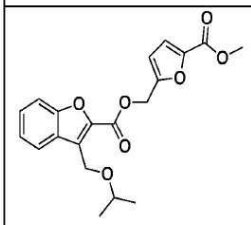
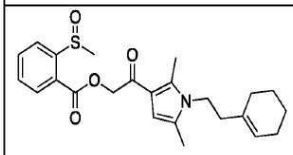
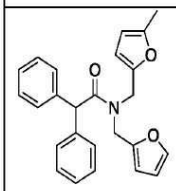
[3408]

				B			
				B			
				B			
				A			
				B			
				B			

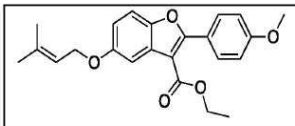
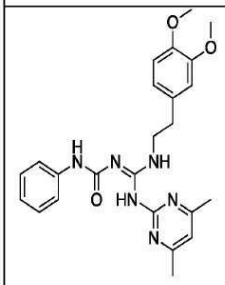
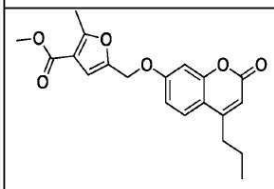
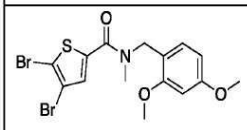
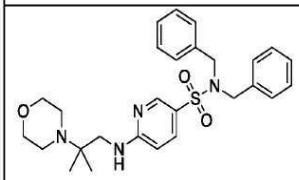
[3409]

				A			
				A			
				B			
				B			
				B			
				B			

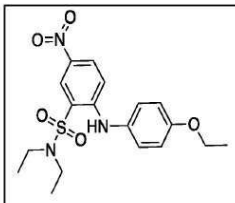
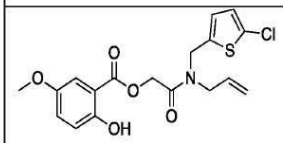
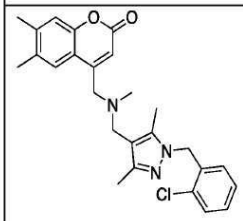
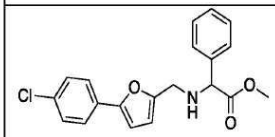
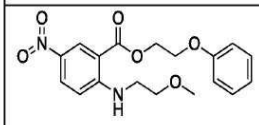
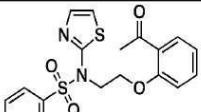
[3410]

				B			
				B			
				B			
				A			
				B			

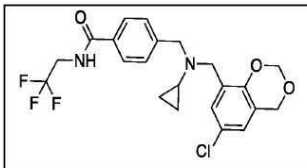
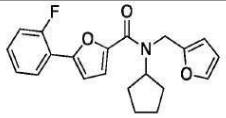
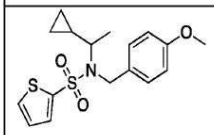
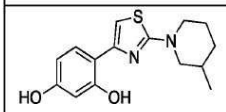
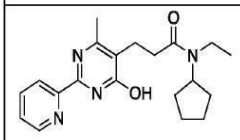
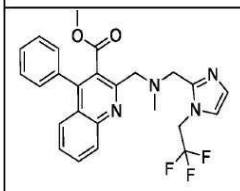
[3411]

				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

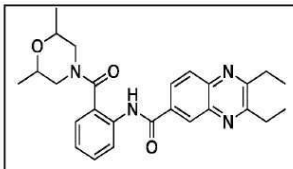
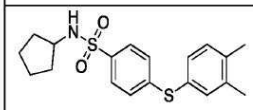
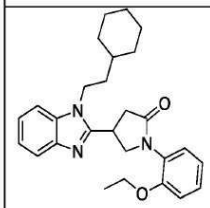
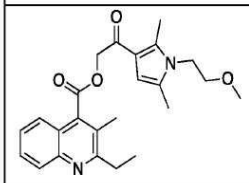
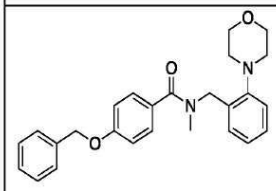
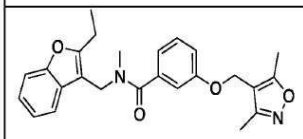
[3412]

				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

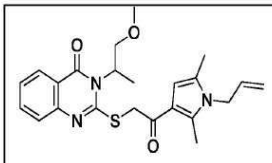
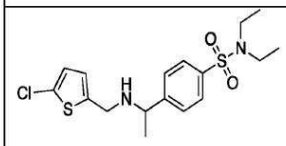
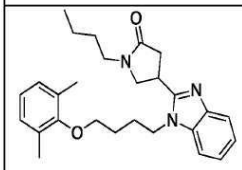
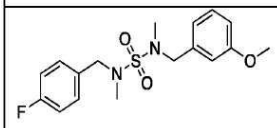
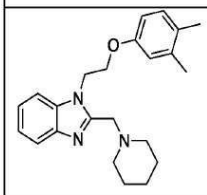
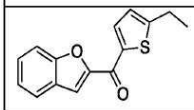
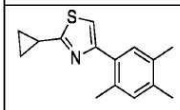
[3413]

				B			
				C			
				B			
				B			
				C			
				B			

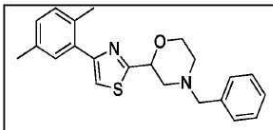
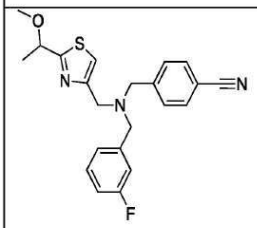
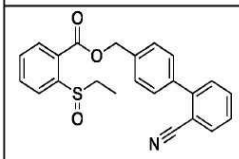
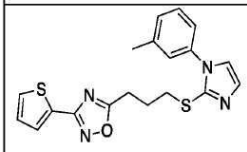
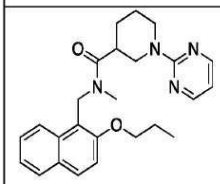
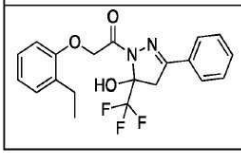
[3414]

				B			
				A			
				B			
				A			
				A			
				B			

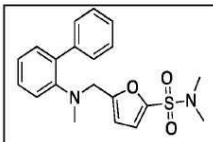
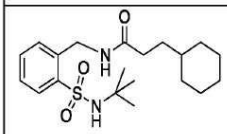
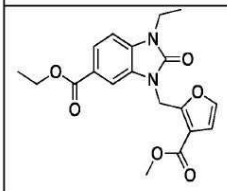
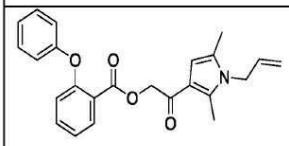
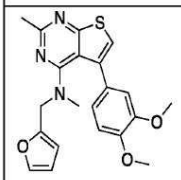
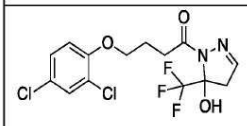
[3415]

				B			
				B			
				A			
				B			
				B			
				B			
				B			

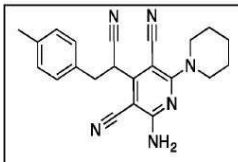
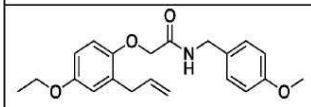
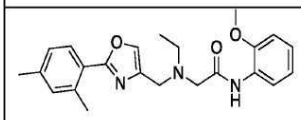
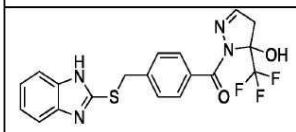
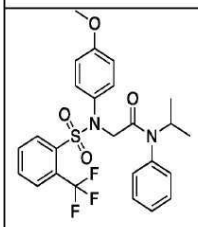
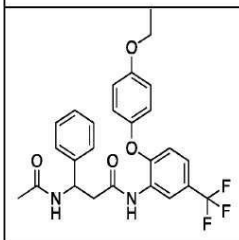
[3416]

				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

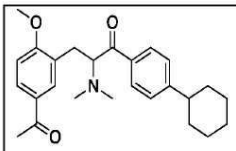
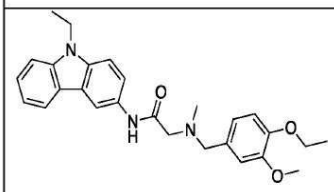
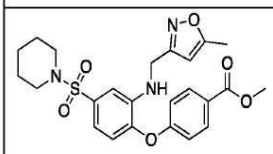
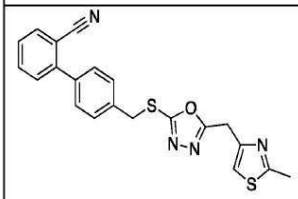
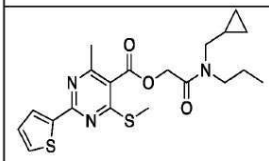
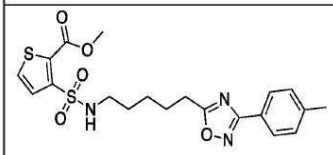
[3417]

				A			
				B			
				A			
				C			
				B			
				B			

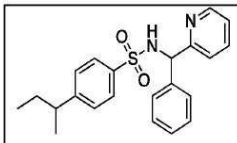
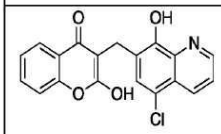
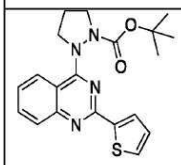
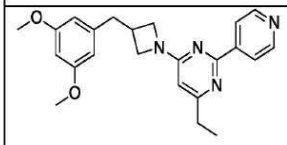
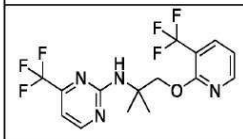
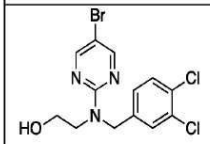
[3418]

				A			
				B			
				B			
				B			
				B			
				A			

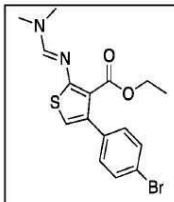
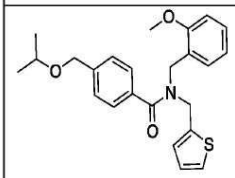
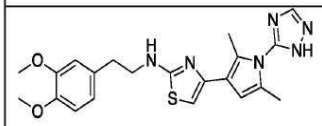
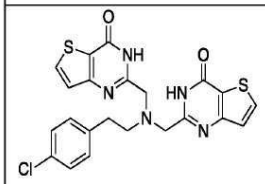
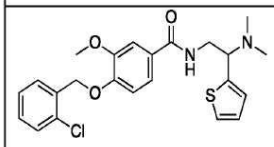
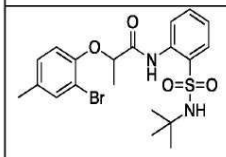
[3419]

				B			
				B			
				B			
				A			
				A			
				B			

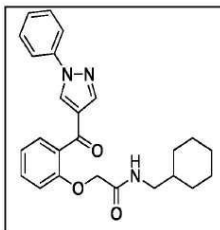
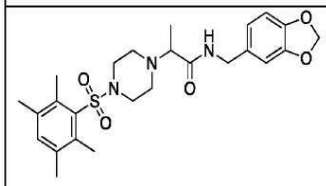
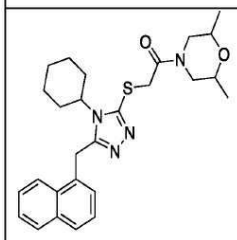
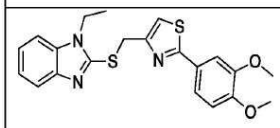
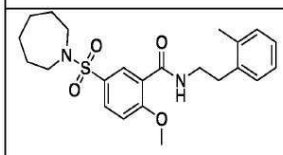
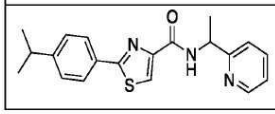
[3420]

				B			
				B			
				B			
				A			
				B			
				A			

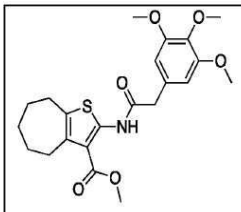
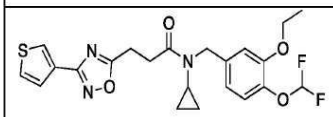
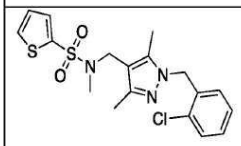
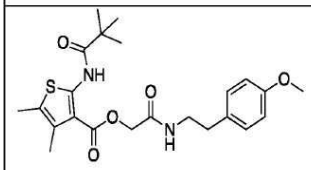
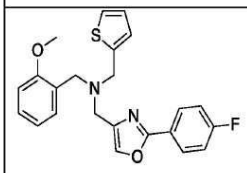
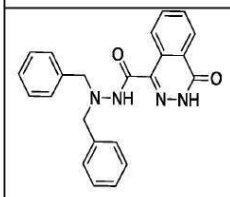
[3421]

				B			
				B			
				B			
				B			
				A			
				A			

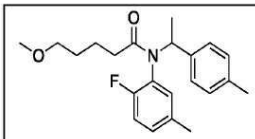
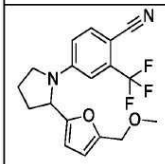
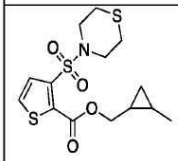
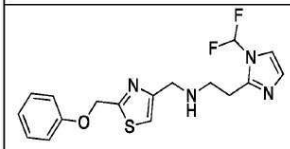
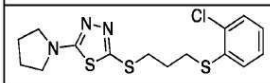
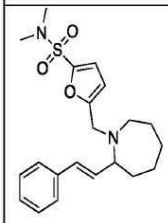
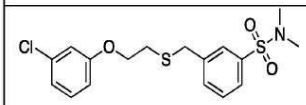
[3422]

				B			
				A			
				B			
				B			
				A			
				B			

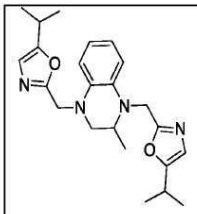
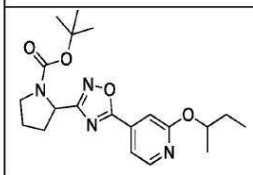
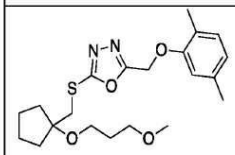
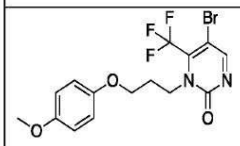
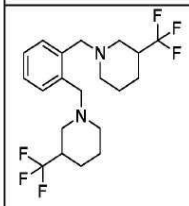
[3423]

				B			
				B			
				A			
				B			
				A			
				B			

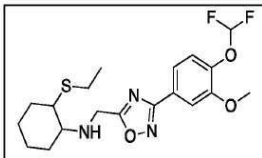
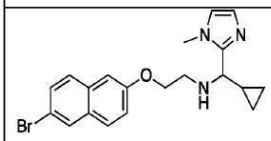
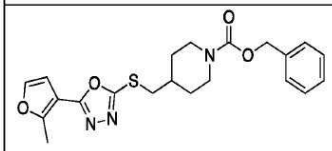
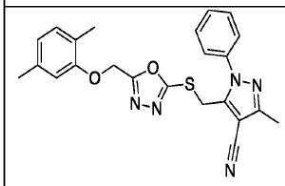
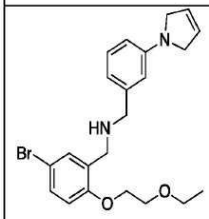
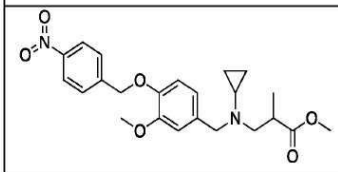
[3424]

				A			
				B			
				B			
				C			
				B			
				B			
				B			

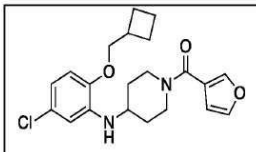
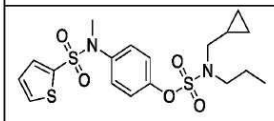
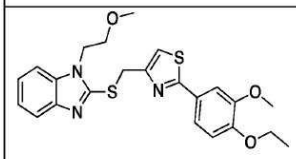
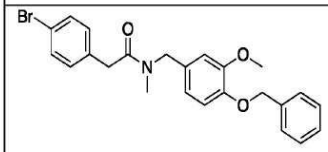
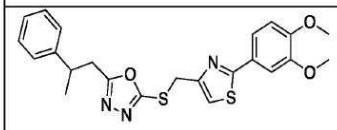
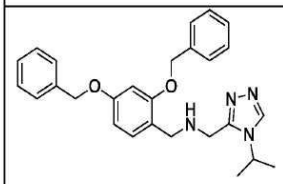
[3425]

				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

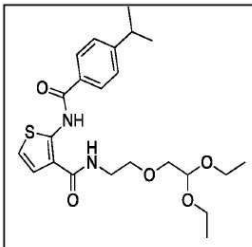
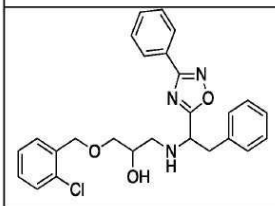
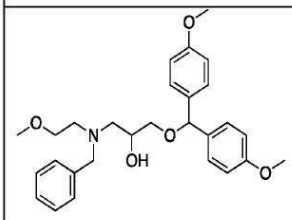
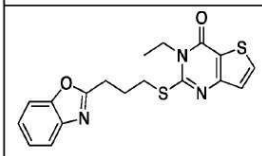
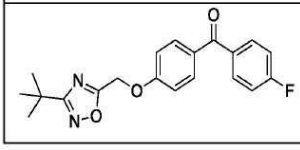
[3426]

				B			
				A			
				B			
				B			
				B			
				B			

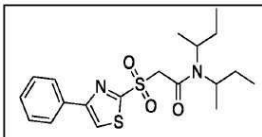
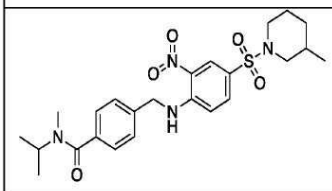
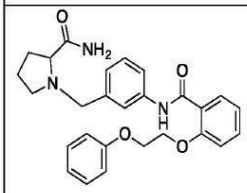
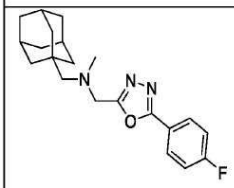
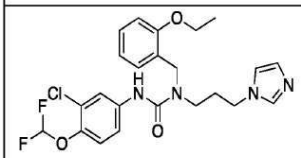
[3427]

				B			
				B			
				B			
				A			
				B			
				A			

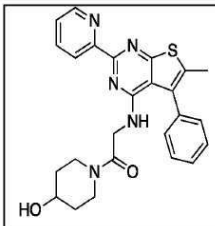
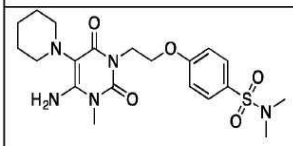
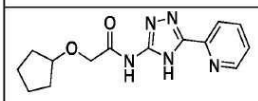
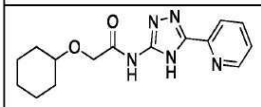
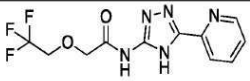
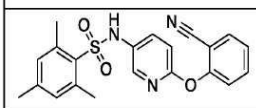
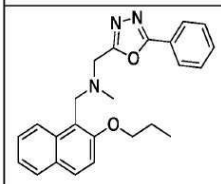
[3428]

				A			
				B			
				A			
				A			
				B			

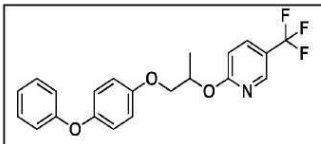
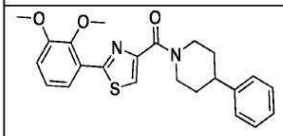
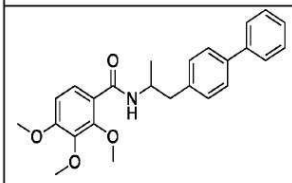
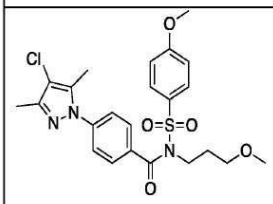
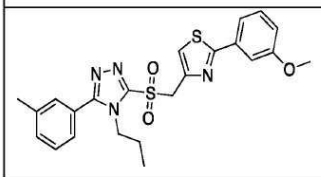
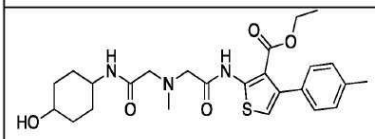
[3429]

				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

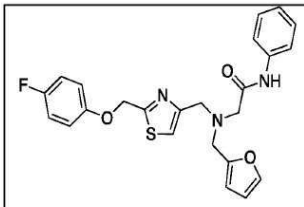
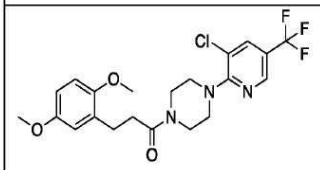
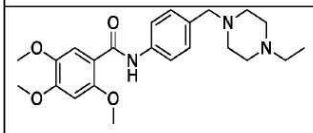
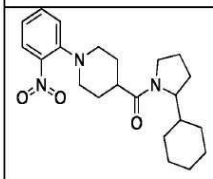
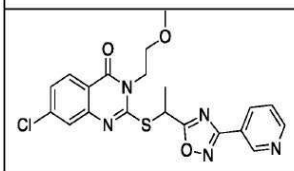
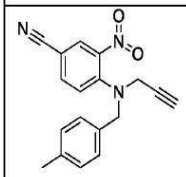
[3430]

				B			
				A			
				C			
				C			
				B			
				B			
				B			

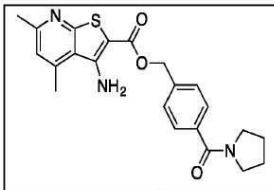
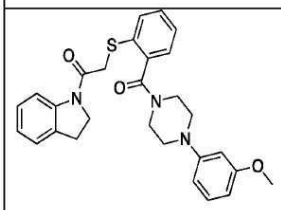
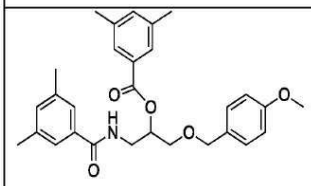
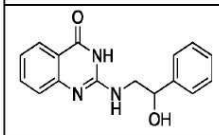
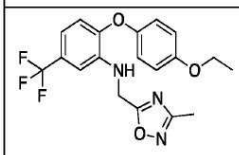
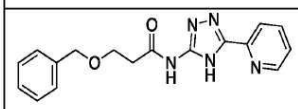
[3431]

				C			
				B			
				B			
				B			
				C			
				B			

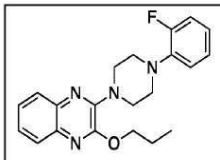
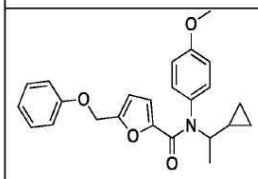
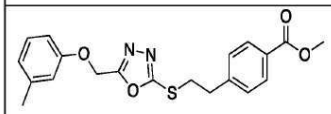
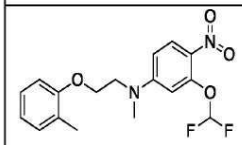
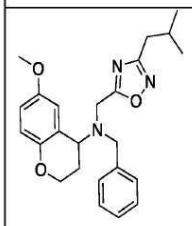
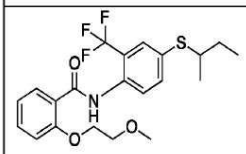
[3432]

				B			
				B			
				A			
				A			
				B			
				A			

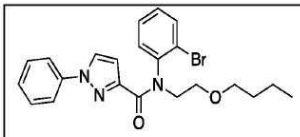
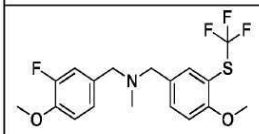
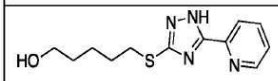
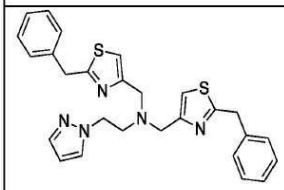
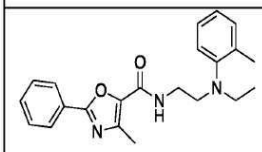
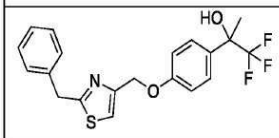
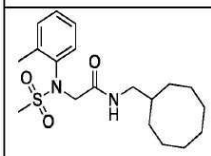
[3433]

				A			
				A			
				B			
				A			
				C			
				C			

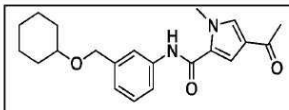
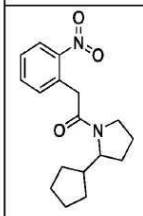
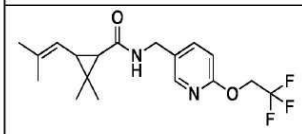
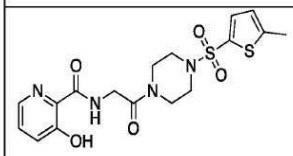
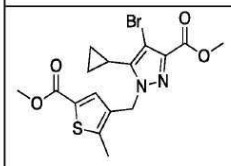
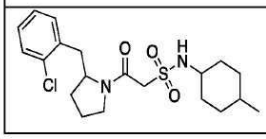
[3434]

				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

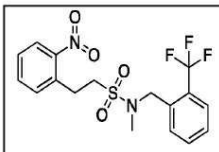
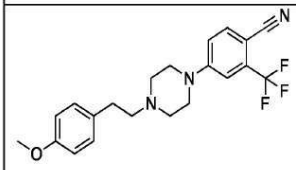
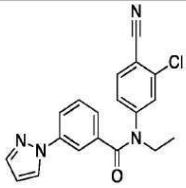
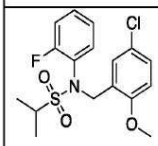
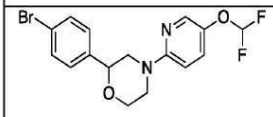
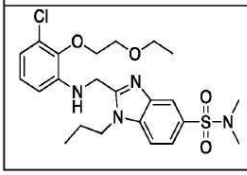
[3435]

				B			
				B			
				C			
				A			
				C			
				B			
				A			

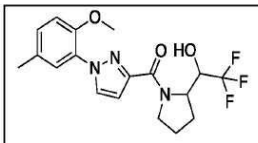
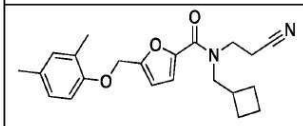
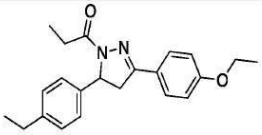
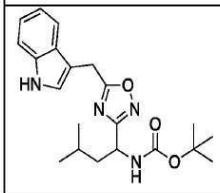
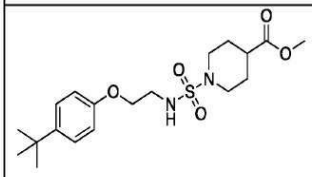
[3436]

				B			
				A			
				B			
				B			
				B			
				B			

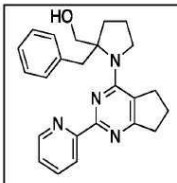
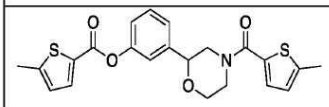
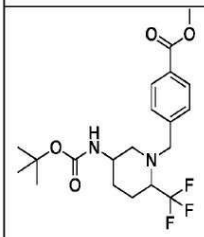
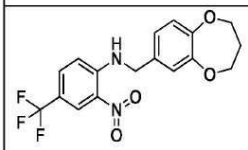
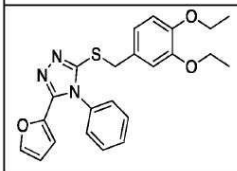
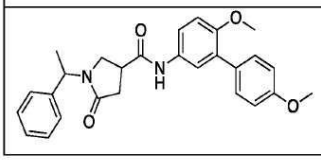
[3437]

				B			
				B			
				A			
				B			
				B			
				B			

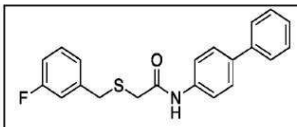
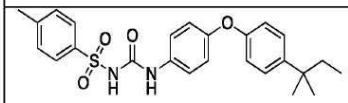
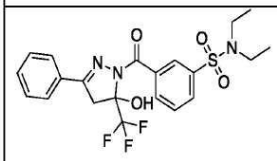
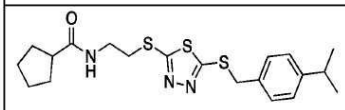
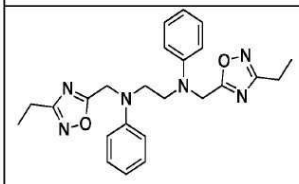
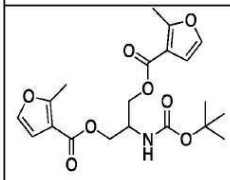
[3438]

				A			
				C			
				B			
				A			
				B			
				A			

[3439]

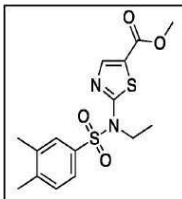
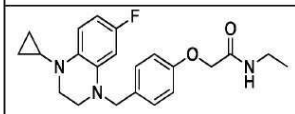
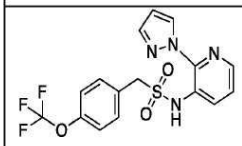
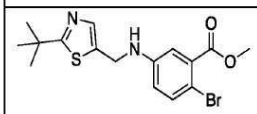
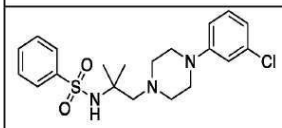
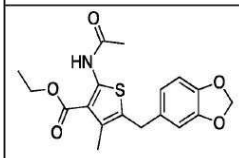
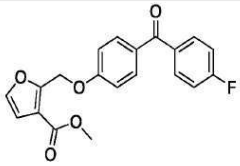
				B			
				A			
				B			
				B			
				B			
				A			

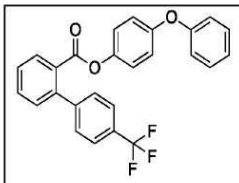
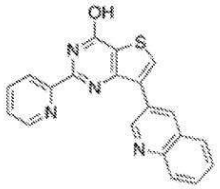
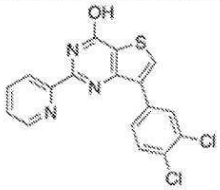
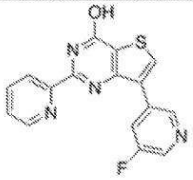
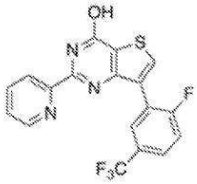
[3440]

				B			
				C			
				B			
				C			
				C			
				B			

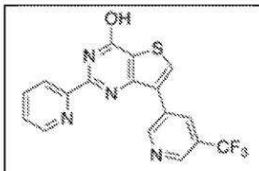
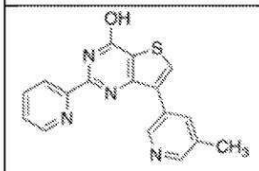
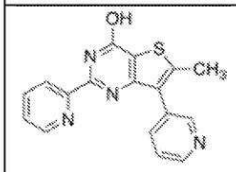
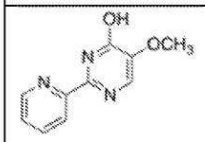
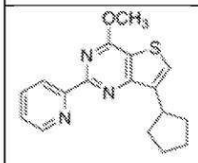
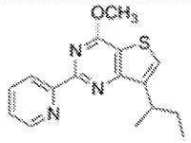
[3441]

[3442]

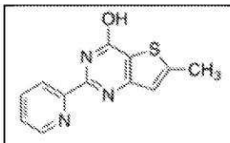
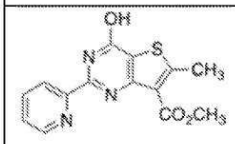
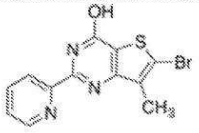
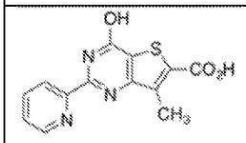
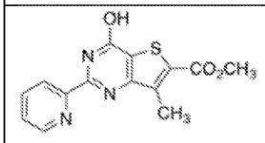
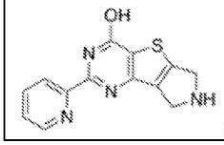
				C			
				A			
				B			
				B			
				B			
				B			
				C			

				B			
				B	B	C	
				B	A	B	
				A	A	A	
				A	A	A	

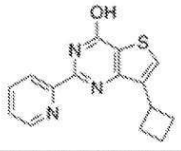
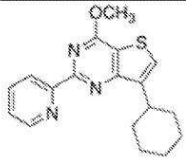
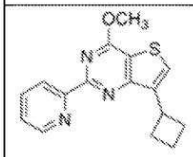
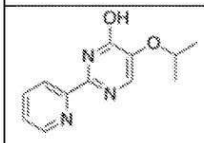
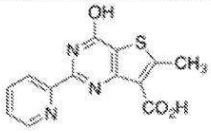
[3443]

				A	0	A	
				B	B	B	
	C	B	B	B	C	C	
	C	D	B	C	D	C	
	B	B	B	C	C	D	
	B	B	B	C	C	C	

[3444]

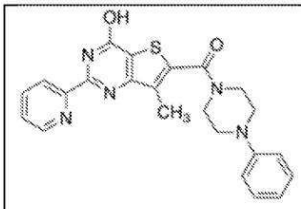
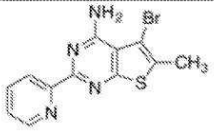
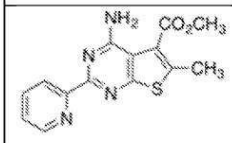
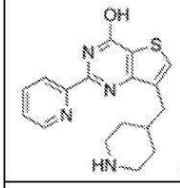
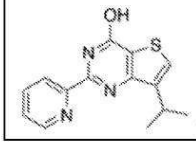
				C	C	C	
				C	C	C	
				B	B	C	
	B	A	A	C	C	C	
				B	C	C	
 HCl				C	D	D	

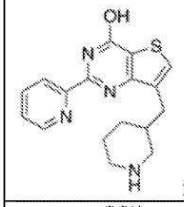
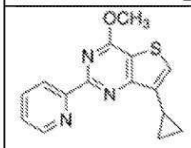
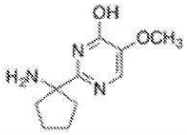
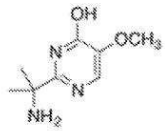
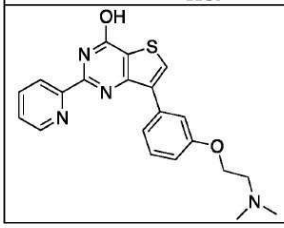
[3445]

 HCl	C	B	B	C	C	C	
				A	0	A	
	A	B	A	C	C	D	
	C	C	B	C	D	C	
				B	B	B	

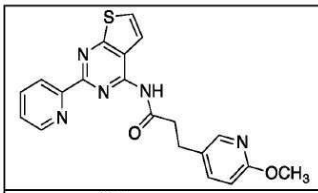
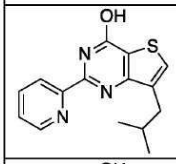
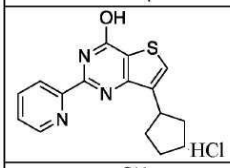
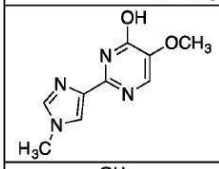
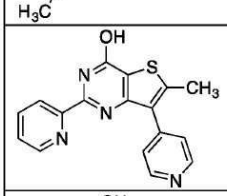
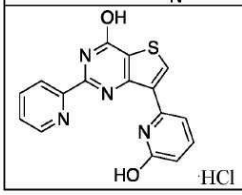
[3446]

[3447]

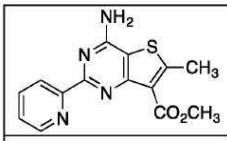
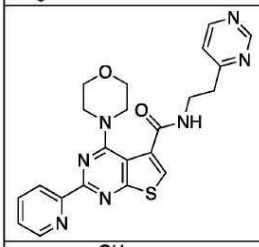
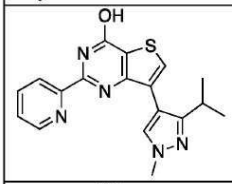
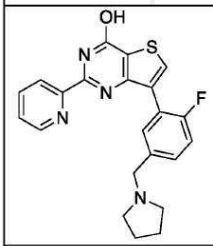
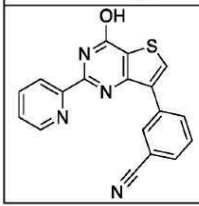
				C	C	C	
				B	B	B	
				C	B	B	
 2 HCl				C	C	C	
 HCl	C	C	C	C	C	C	

 2 HCl				B	C	C	
				A	0	0	
 HCl				A	A	0	
 HCl				A	A	0	
	D	C	C	D	D	D	

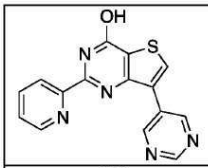
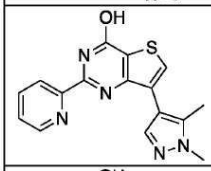
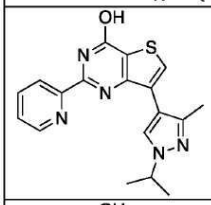
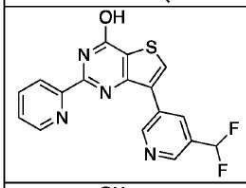
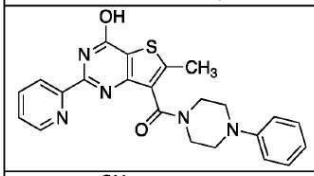
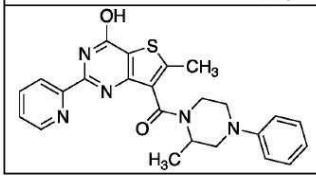
[3448]

	C	B	B	C	C	D	
	C	B	B	C	C	D	
	C	B	B	C	C	C	
	C	C	B	C	C	D	
	C	B	A	C	B	C	
	B	B	C	C	C	D	

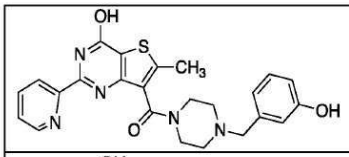
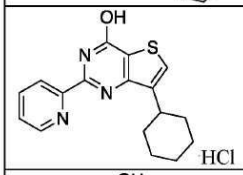
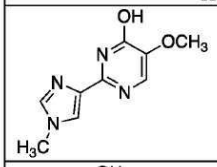
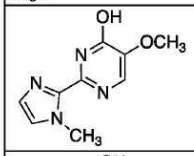
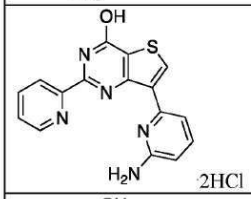
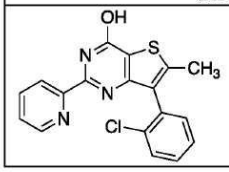
[3449]

				C	C	D	
				B	B	C	
				C	C	C	
	D	C	B	C	C	D	
				A	A	B	

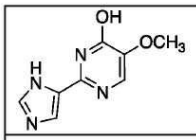
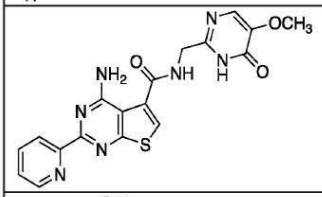
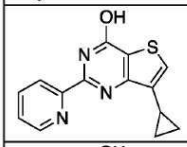
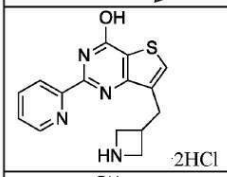
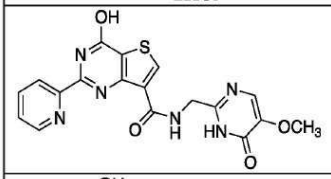
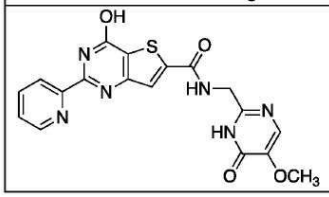
[3450]

				A	A	B	
				C	C	D	
	C	B	B	C	C	C	
				A	A	A	
				B	C	C	
	C	C	B	C	C	C	

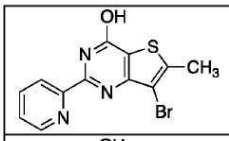
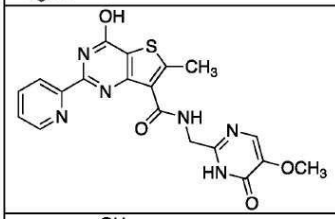
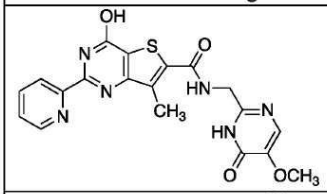
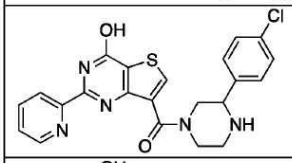
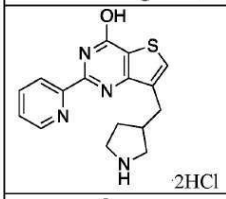
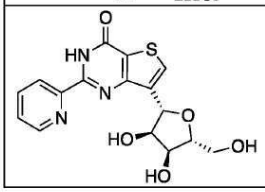
[3451]

	B	A	A	C	C	C	
				B	B	C	
	C	C	B	C	C	D	
	D	C	C	D	D	D	
	C	B	C	C	C	D	
	C	A	A	C	C	D	

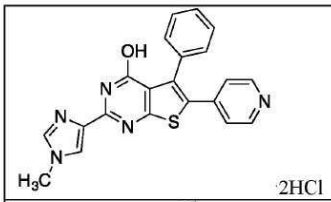
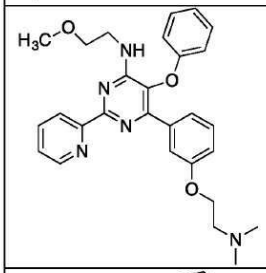
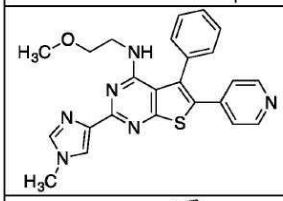
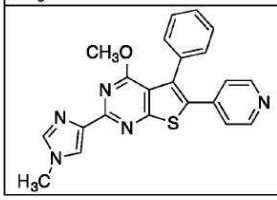
[3452]

	C	C	C	C	C	C	
				B	B	B	
	C	B	B	B	A	B	
				B	C	C	
				A	B	0	
				B	C	C	

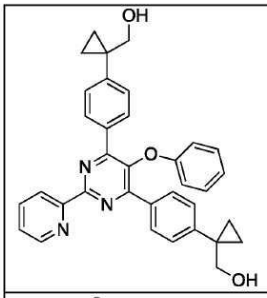
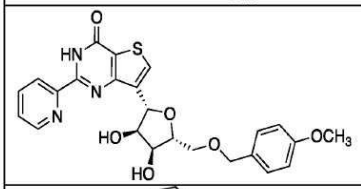
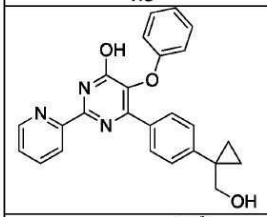
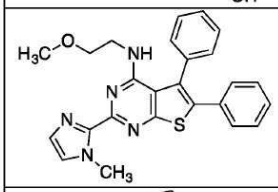
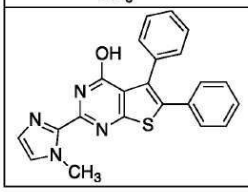
[3453]

				B	B	A	
				0	A	0	
				A	B	0	
				B	C	C	
 ·2HCl	C	C	B	C	C	C	
	B	C	B	B	B	C	

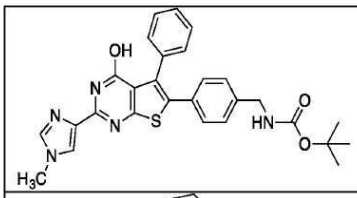
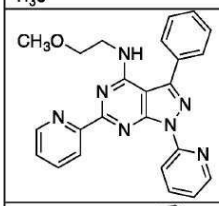
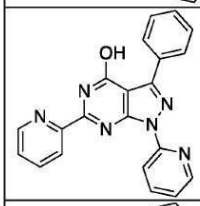
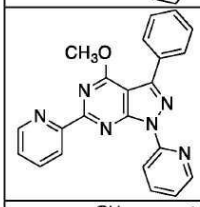
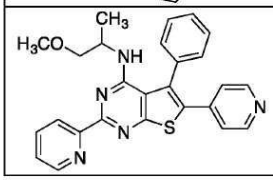
[3454]

 ·2HCl				A	A	A	
				A	A	A	
	C	C	C	D	C	D	
	B	B	A	B	A	B	

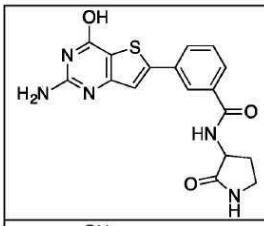
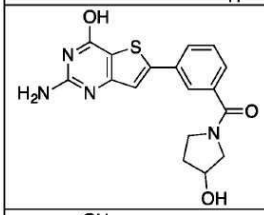
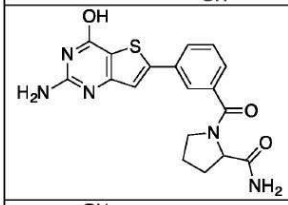
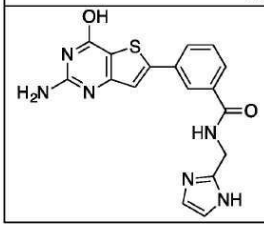
[3455]

				A	A	A	
	B	B	A	B	C	C	
	B	C	A	C	D	D	
	D	C	A	C	C	C	
				A	A	A	

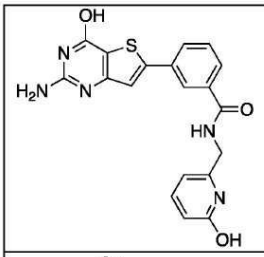
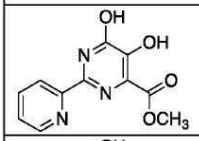
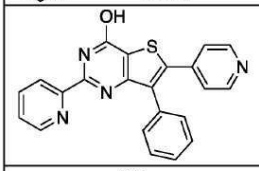
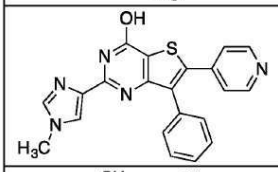
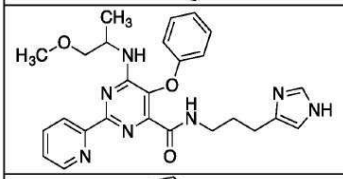
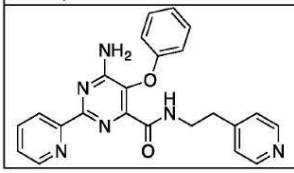
[3456]

				A	A	A	
	C	C	C	C	D	C	
	C	C	B	C	C	C	
	C	C	B	C	B	C	
	B	C	B	C	B	C	

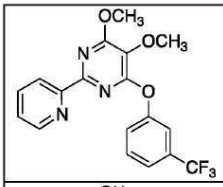
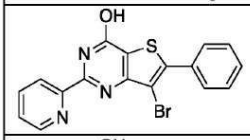
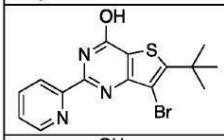
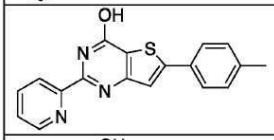
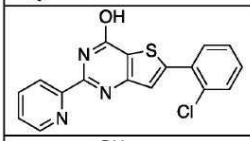
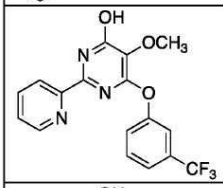
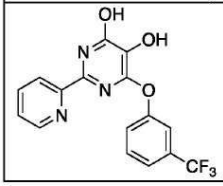
[3457]

				A	A	0	
				A	A	A	
				0	A	A	
				0	A	0	

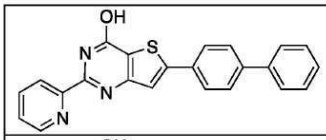
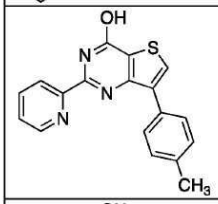
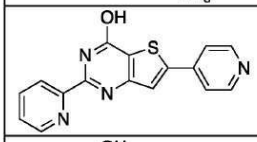
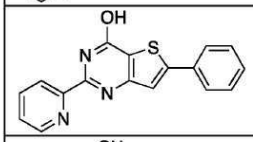
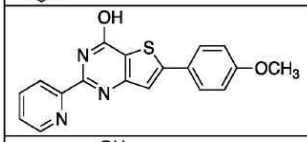
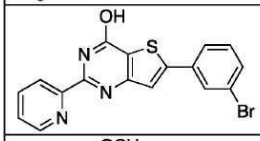
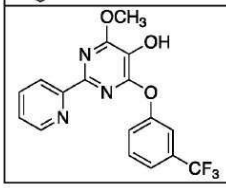
[3458]

				0	A	0	
				C	D	C	
				0	0	C	
				0	A	A	
				A	A	A	
				B	A	B	

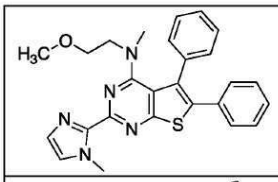
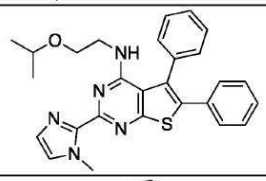
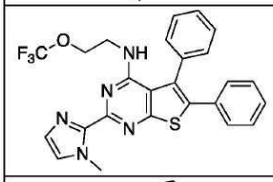
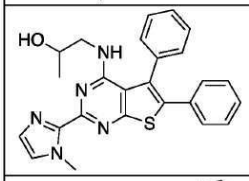
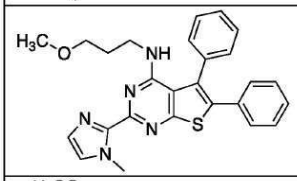
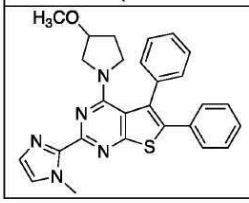
[3459]

				A	0	0	
				0	A	A	
				B	B	C	
				0	A	0	
				A	B	C	
	D	B	B	C	D	C	
	C	C	A	C	D	C	

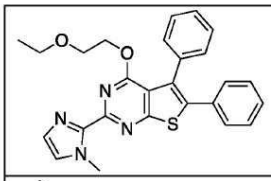
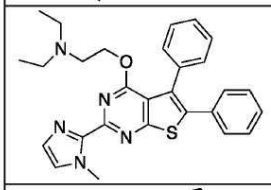
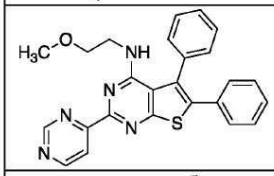
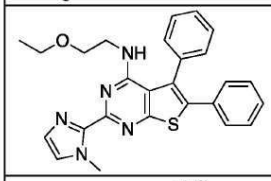
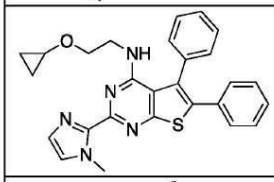
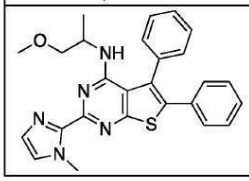
[3460]

				A	A	A	
				A	A	A	
	C	B	C	C	B	B	
	C	B	C	C	B	B	
				A	A	A	
				B	A	B	
	C	B	A				

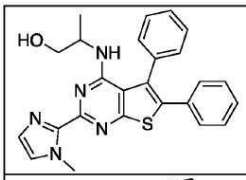
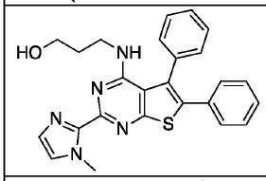
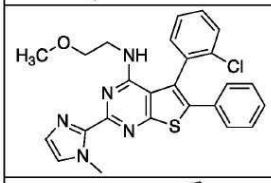
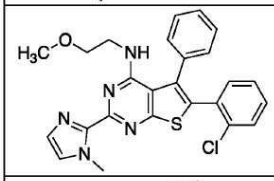
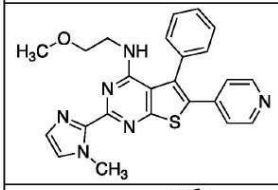
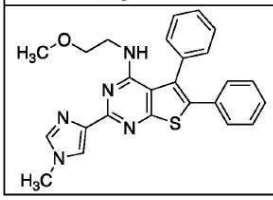
[3461]

	C	B	C				
	C	C	C				
	B	A	B				
	A	A	A				
	C	C	C				
	C	A	B				

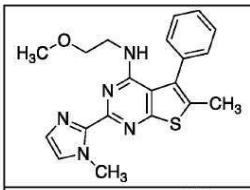
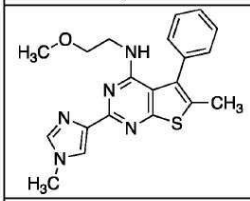
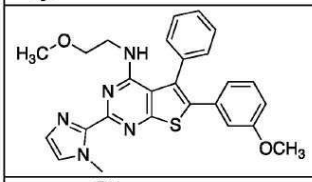
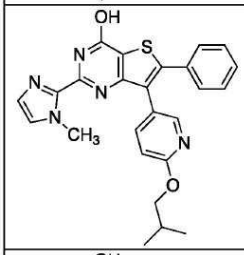
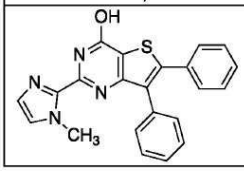
[3462]

	A	0	B				
	B	B	C				
	0	A	A				
	C	C	C				
	A	B	B				
	A	A	A				

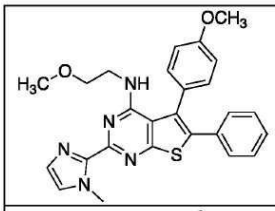
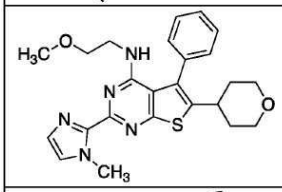
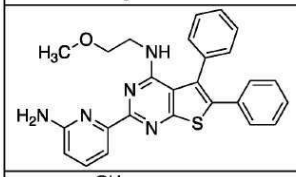
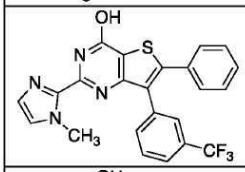
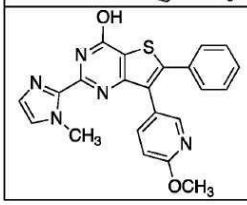
[3463]

	A	B	0				
	C	B	B				
	B	B	A				
	A	A	A				
	C	C	D				
	B	B	C				

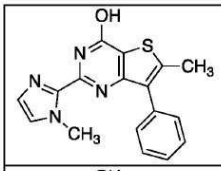
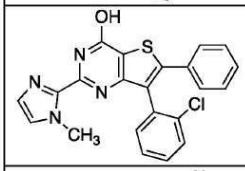
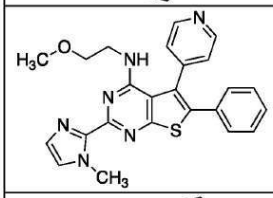
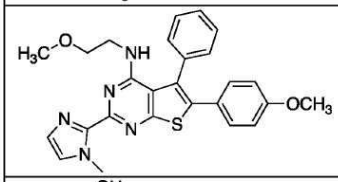
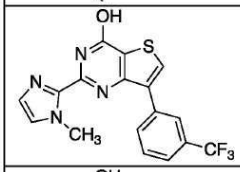
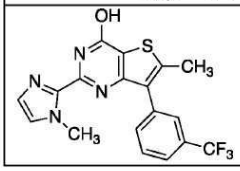
[3464]

	C	C	C				
	B	B	C				
	B	A	B				
	C	B	C				
	0	0	A				

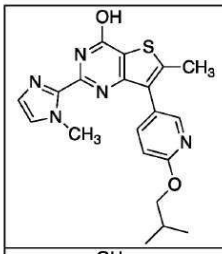
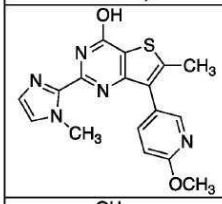
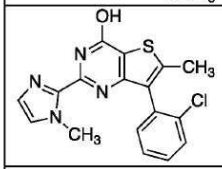
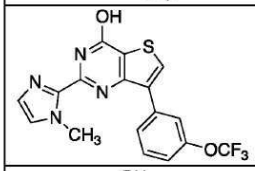
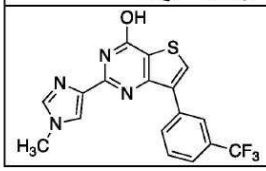
[3465]

	B	B	B				
	C	B	C				
	0	A	0				
	0	0	A				
	A	A	A				

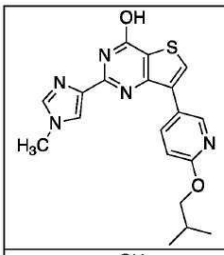
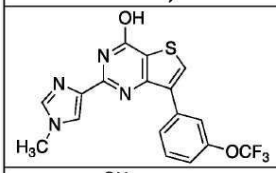
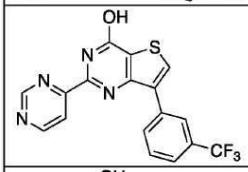
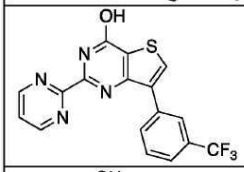
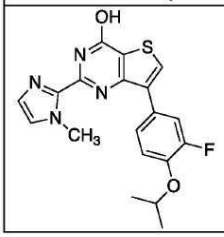
[3466]

	B	B	B				
	C	C	B				
	C	B	C				
	B	A	A				
	B	A	B				
	A	A	A				

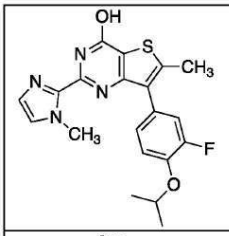
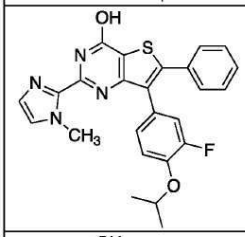
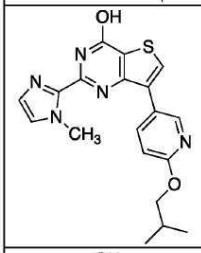
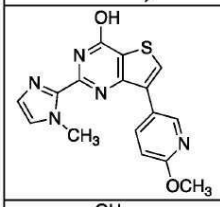
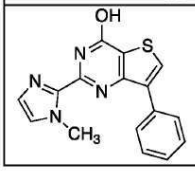
[3467]

	A	A	A				
	A	A	A				
	B	A	B				
	C	A	B				
	B	B	C				

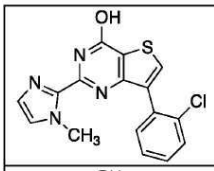
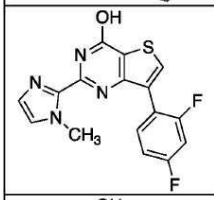
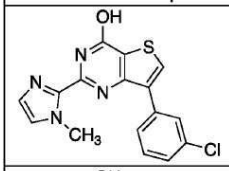
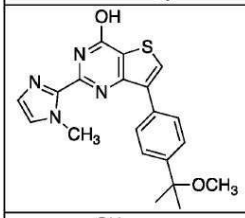
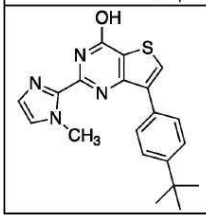
[3468]

	A	B	B				
	B	A	B				
	A	B	B				
	B	B	C				
	B	B	B				

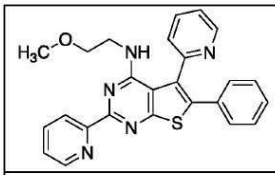
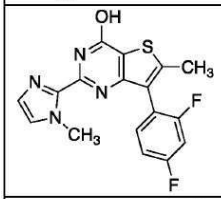
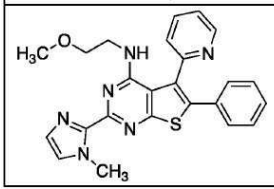
[3469]

	C	A	B				
	B	A	B				
	D	B	B				
	C	B	B				
	C	B	B				

[3470]

	B	B	B				
	B	A	A				
	B	B	B				
	B	0	B				
	A	B	A				

[3471]

	A	A	0				
	A	A	A				
	B	B	C				

A = 1-25% 저해, B = 25-50% 저해, C = 51-75% 저해, D = 76-100% 저해.
E = > 30μM IC_{50}, F = 11-30μM IC_{50}, G = 5-10μM IC_{50}, H = < 5μM IC_{50}.

[3472]

[3473] 실시예 6

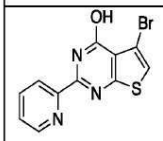
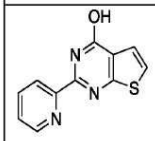
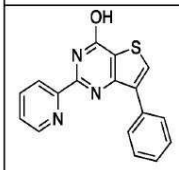
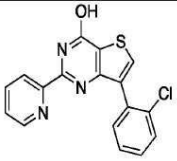
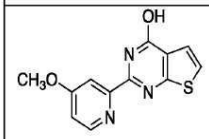
[3474] Rac 및 Rho 저해 검정

[3475] 실시예 5에 기재된 검정 조건 하에서 KRas G12D 돌연변이체 단백질을 Rac-1 또는 Rho-A를 치환시킴으로써, Rac-1 및 Rho-A 저해율 각각을 각각 결정하였다.

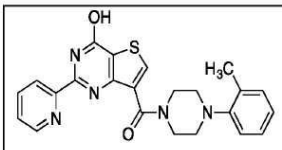
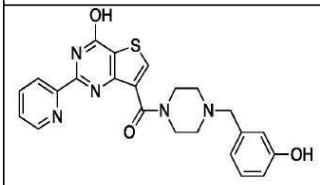
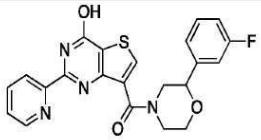
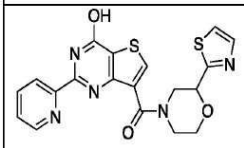
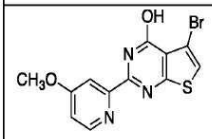
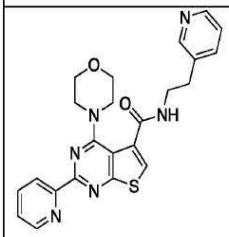
[3476] 표 8은 상기에 기재된 스크리닝 검정에서 시험된 선택된 화합물에 대한 저해율 데이터를 나타낸다.

표 8

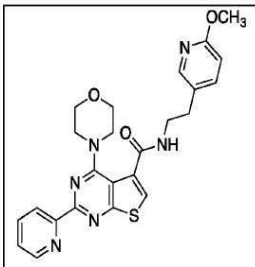
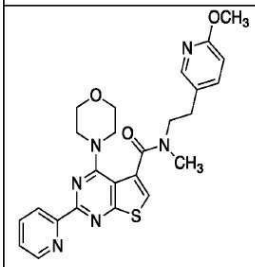
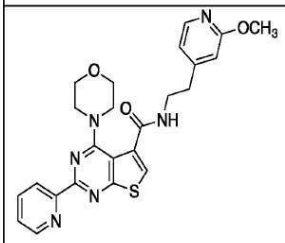
20 μM의 KRas G12D 돌연변이체, Rac-1 및 Rho-A 단백질에서의 저해율%

구조	KRas G12D 저해율%	KRas G12D Q61H 저해율%	Rac-1 저해율%	Rho-A 저해율%
	C	C	D	D
	B	C	D	D
		B	C	C
	B	C	D	D
	C	C	D	C

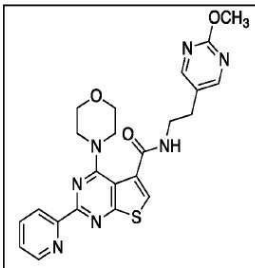
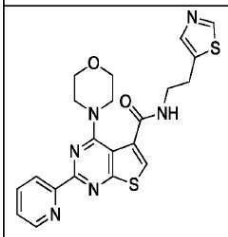
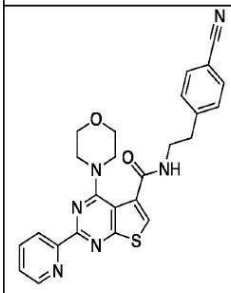
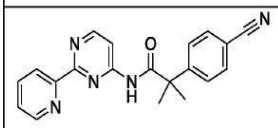
[3477]

		B	D	D
		D	D	D
		B	B	A
		B	D	D
		B	B	B
		A	C	C

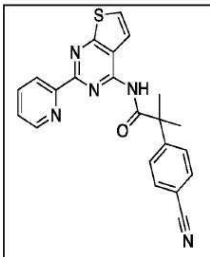
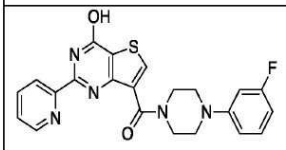
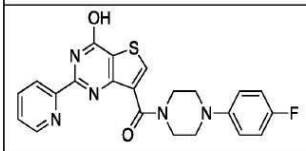
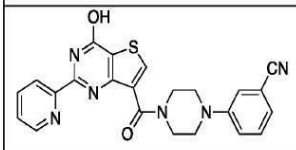
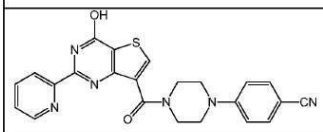
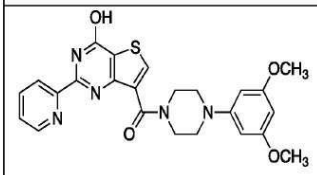
[3478]

		B	C	C
		0	B	B
		A	C	B

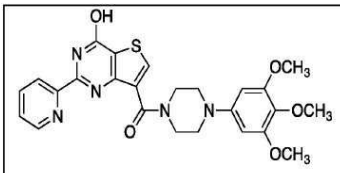
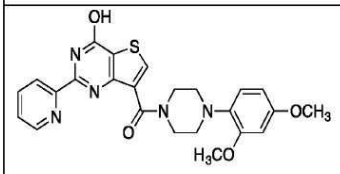
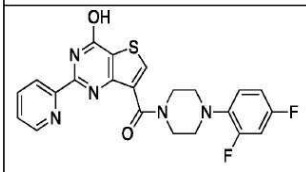
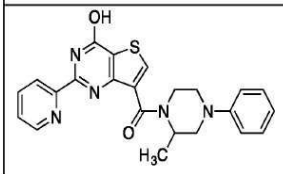
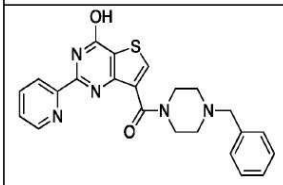
[3479]

		A	C	C
		A	C	B
		A	B	B
		A	C	B

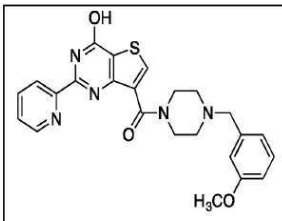
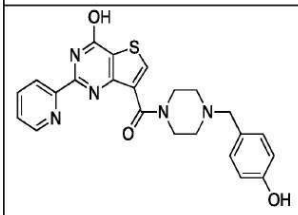
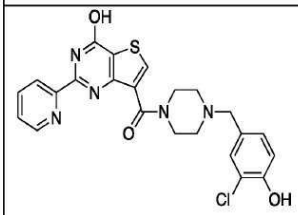
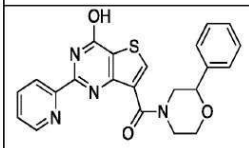
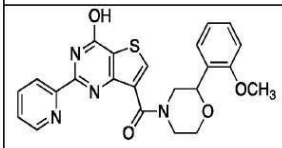
[3480]

		0	D	C
		B	D	D
		0	C	C
		A	C	C
		0	C	C
		0	B	B

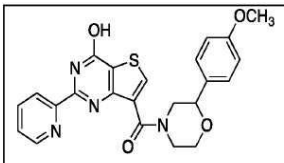
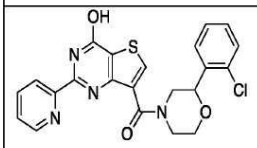
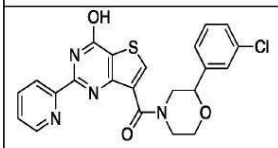
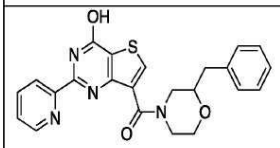
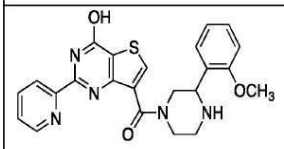
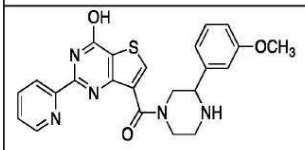
[3481]

		0	A	B
		B	D	C
		C	D	C
	D	C	D	D
		B	C	D

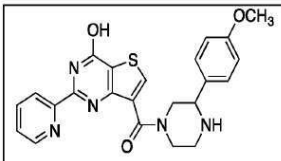
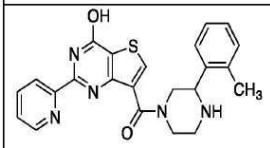
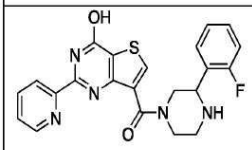
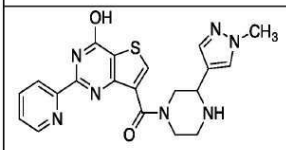
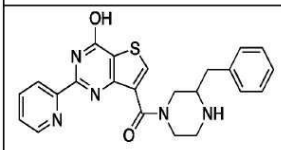
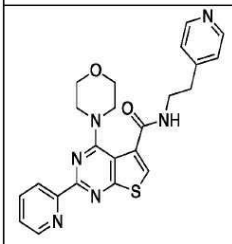
[3482]

	D	B	D	D
		A	C	B
		B	D	D
		A	B	C
		C	D	D

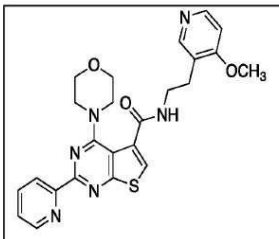
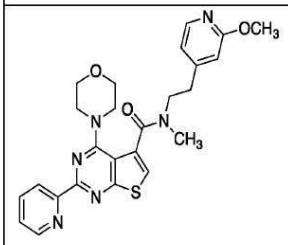
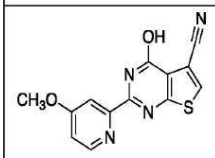
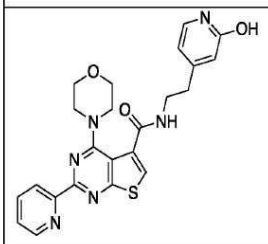
[3483]

		B	B	B
	B	C	C	D
		A	A	C
		B	D	D
		B	A	D
	C	B	D	D

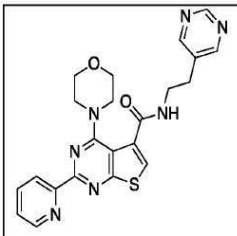
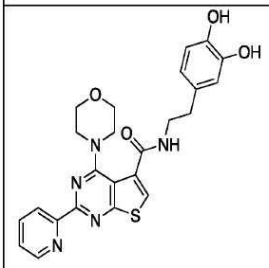
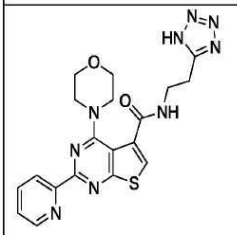
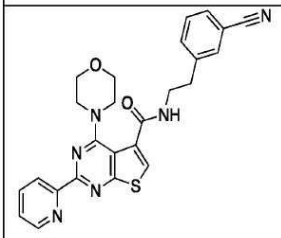
[3484]

		A	D	D
		B	D	D
		B	D	D
		A	D	D
		B	D	D
		0	D	C

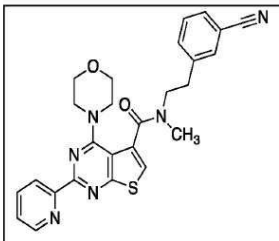
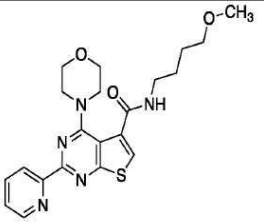
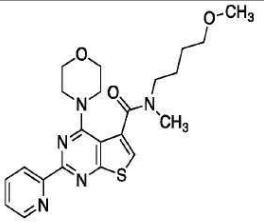
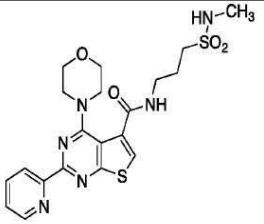
[3485]

		A	C	B
		0	D	C
		0	C	B
		A	B	B

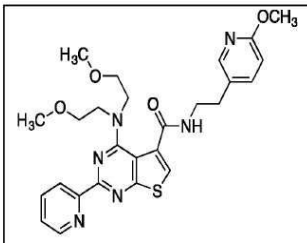
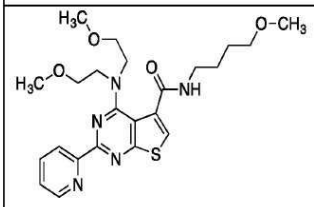
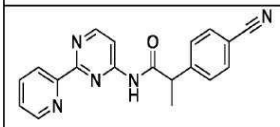
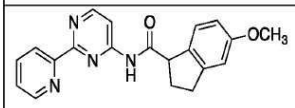
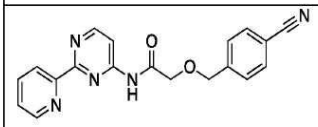
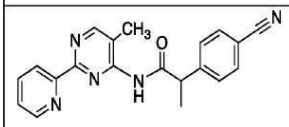
[3486]

		A	C	C
		0	B	B
		A	D	C
		A	C	C

[3487]

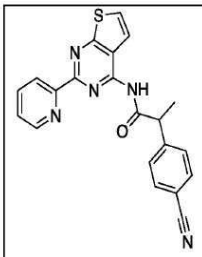
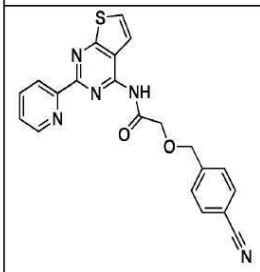
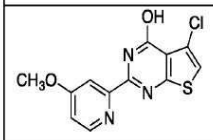
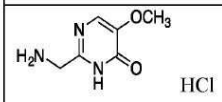
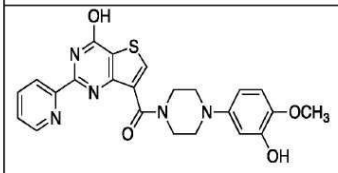
		A	D	C
		A	C	C
		A	D	C
		A	D	C

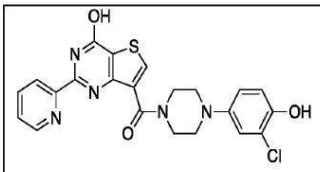
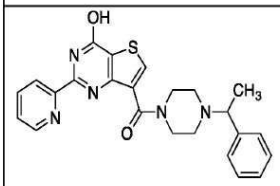
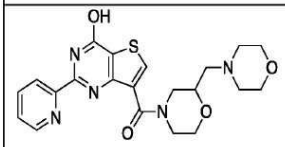
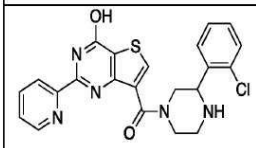
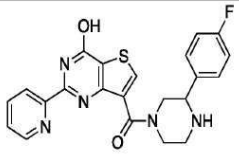
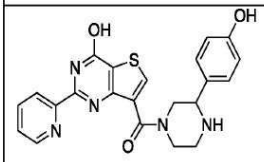
[3488]

		A	C	C
		0	D	C
		A	D	C
		A	C	C
		0	D	C
		A	D	C

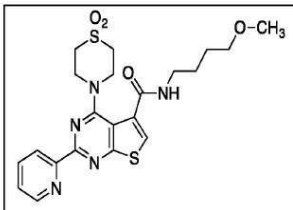
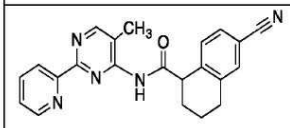
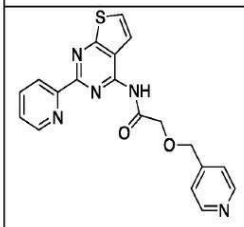
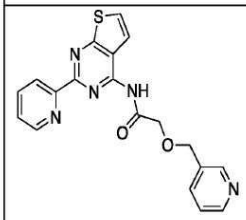
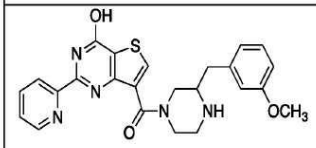
[3489]

[3490]

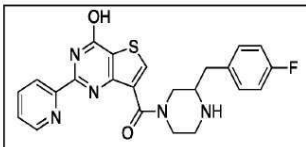
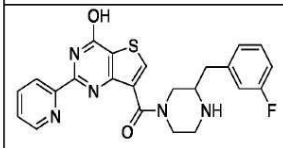
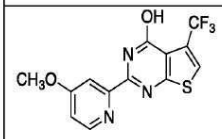
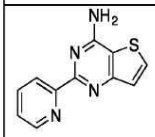
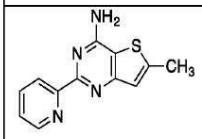
		A	D	D
	D	B	D	D
	C	C	D	D
		B	B	B
		A	D	D

		C	D	D
		C	D	D
		A	D	C
		B	D	D
		A	D	D
	C	D	D	D

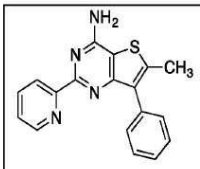
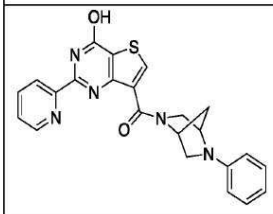
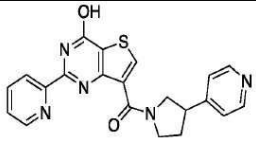
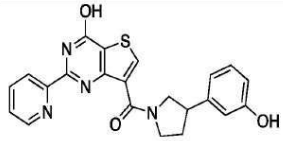
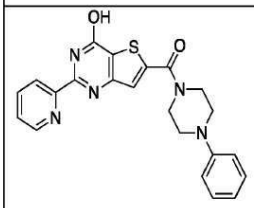
[3491]

		A	A	A
	B	C	D	D
	C	C	D	D
	C	C	D	D
		C	D	C

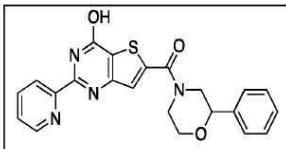
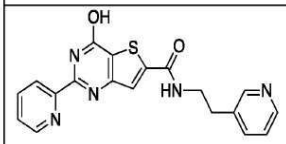
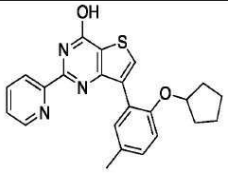
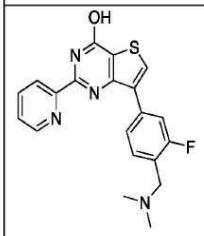
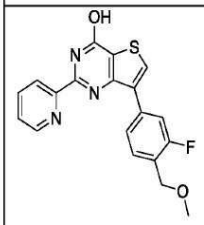
[3492]

		C	D	D
		C	C	C
		B	C	C
	A	B	D	D
		A	B	B
	C	C	D	D

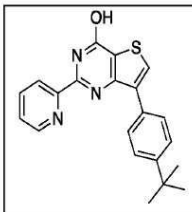
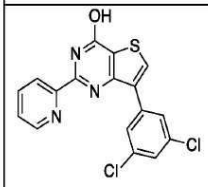
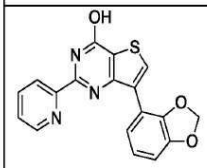
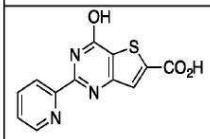
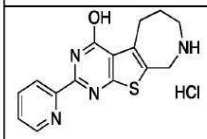
[3493]

		B	B	B
	C	D	D	D
	C	C	C	D
	D	D	D	D
	C	C	D	D

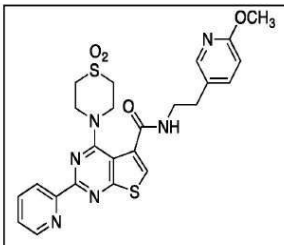
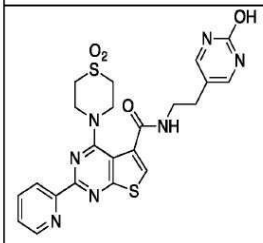
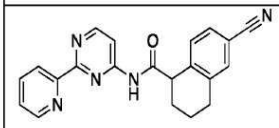
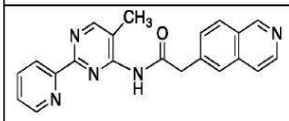
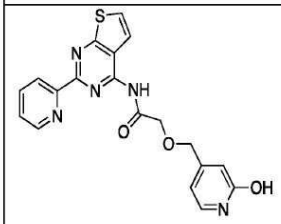
[3494]

		C	D	D
		B	D	D
		C	C	C
	D	D	D	D
	C	C	D	D

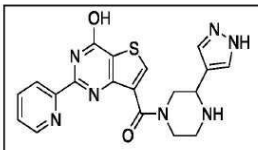
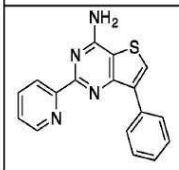
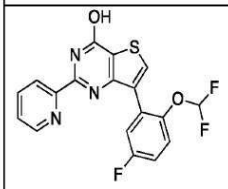
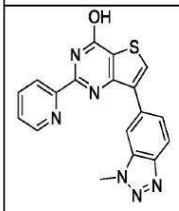
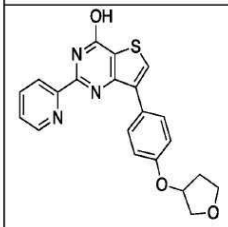
[3495]

		C	C	C
	B	B	B	C
	B	C	C	C
	C	C	D	D
	D	C	D	D
	C	B	D	C

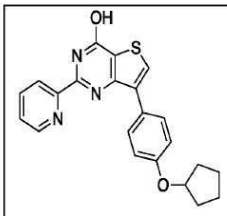
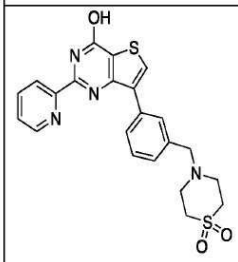
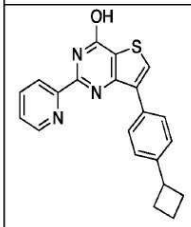
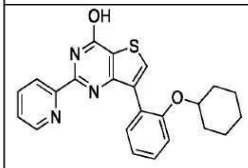
[3496]

		B	B	A
		B	C	C
		C	C	C
	C	C	D	D
	B	C	C	C

[3497]

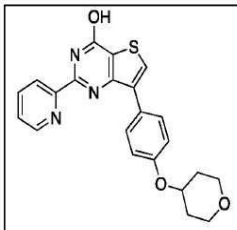
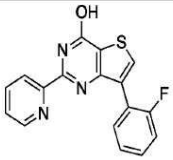
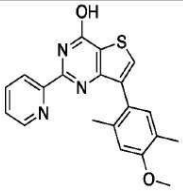
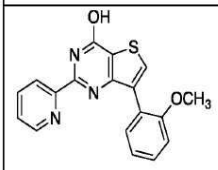
	B	C	D	D
	B	B	C	C
	C	B	C	B
	C	C	D	C
		B	C	D

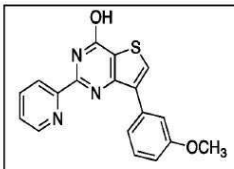
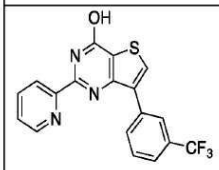
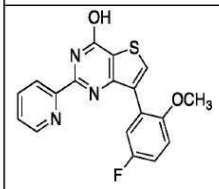
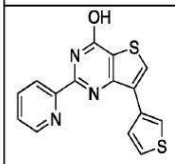
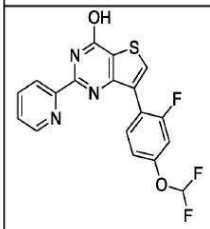
[3498]

		B	B	B
	C	C	D	D
		C	C	C
		C	C	C

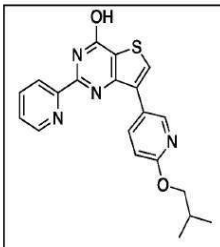
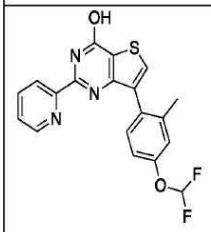
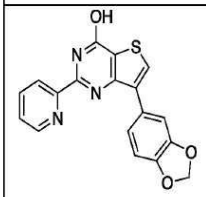
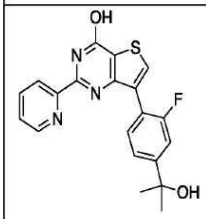
[3499]

[3500]

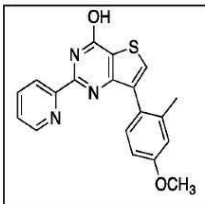
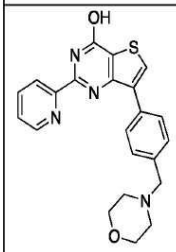
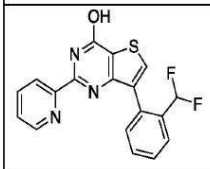
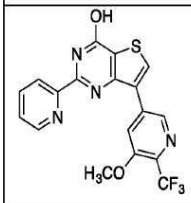
		B	C	C
	C	C	D	D
		B	C	B
	C	B	D	C
	C	C	C	C

	D	B	C	C
	C	B	C	B
	C	C	C	C
	C	B	D	C
	C	C	D	D

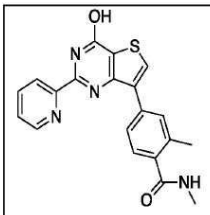
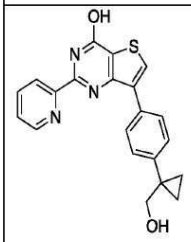
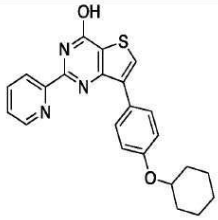
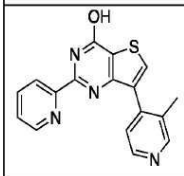
[3501]

	C	C	D	C
		B	B	A
	C	C	D	C
	C	C	D	C

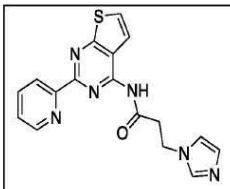
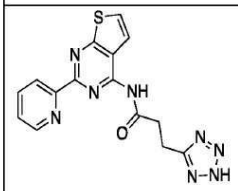
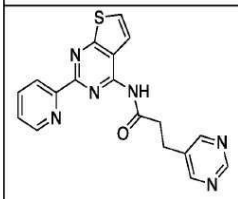
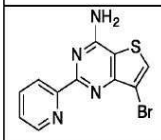
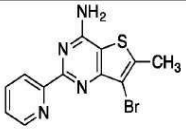
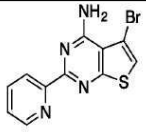
[3502]

	C	C	D	D
		B	C	B
	C	C	D	D
	C	C	C	C

[3503]

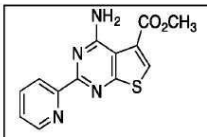
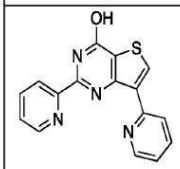
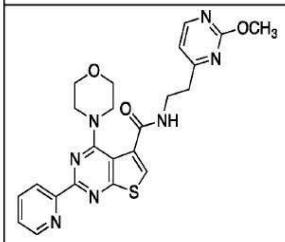
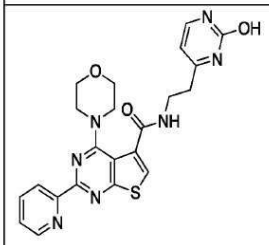
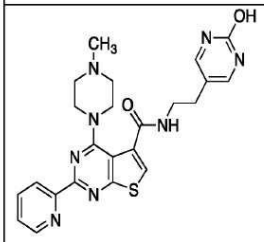
	B	B	C	C
	D	C	D	D
		B	C	C
	C	C	D	D

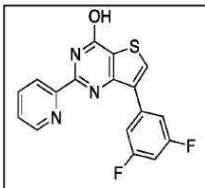
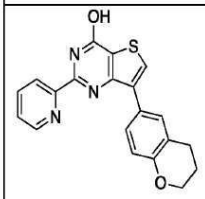
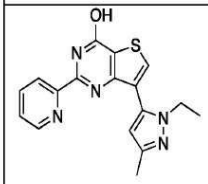
[3504]

	D	C	D	D
	C	C	D	D
	C	C	D	D
		B	C	C
		B	B	B
		B	C	C

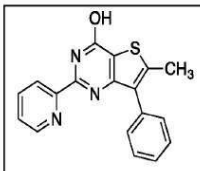
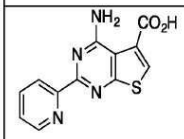
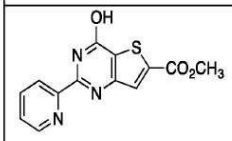
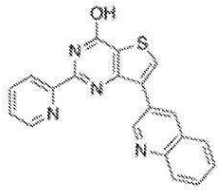
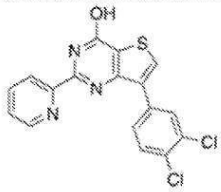
[3505]

[3506]

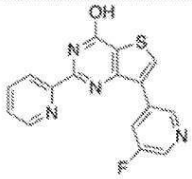
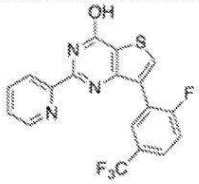
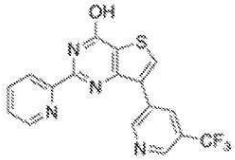
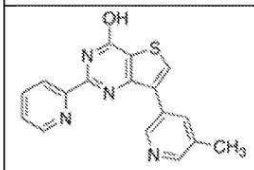
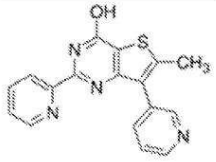
		B	C	C
	B	A	C	C
		A	B	B
		A	C	C
	C	B	C	C

	C	C	C	C
	C	B	C	D
	C	B	B	C
		C	C	D
		A	B	B

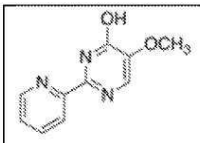
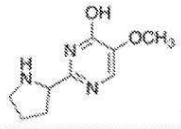
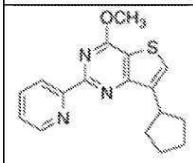
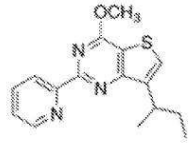
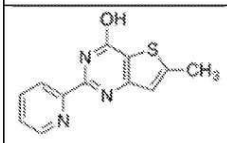
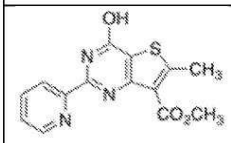
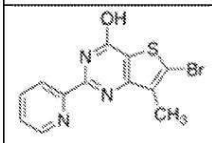
[3507]

	C	C	C	C
		B	C	C
		C	C	D
		B	C	C
		B	B	C

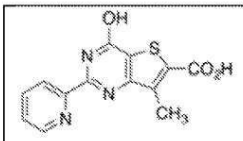
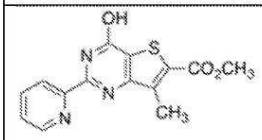
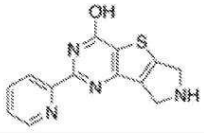
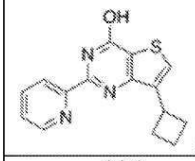
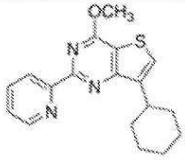
[3508]

		A	A	A
		A	B	A
		A	A	B
		B	C	B
	C	B	C	B

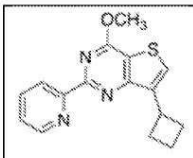
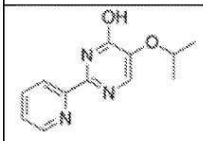
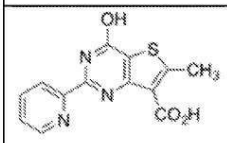
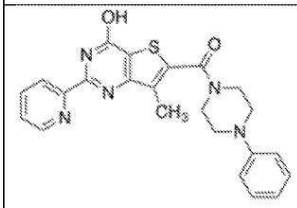
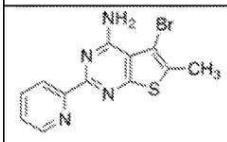
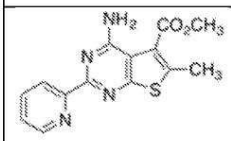
[3509]

	C	C	D	D
 HCl		0	0	A
	B	C	D	C
	B	C	D	C
		C	D	D
		C	D	D
		B	C	C

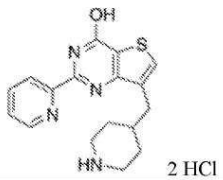
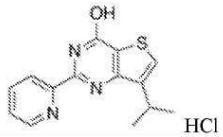
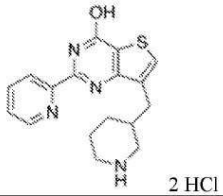
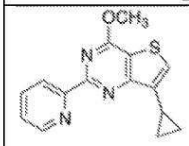
[3510]

	B	C	D	C
		B	C	C
 HCl		C	D	D
 HCl	C	C	D	D
		A	A	A

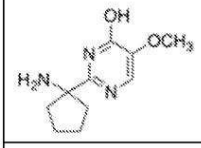
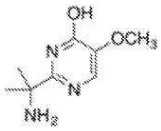
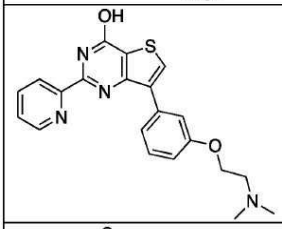
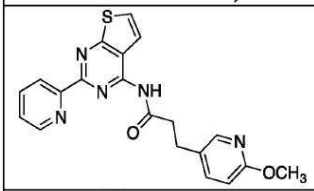
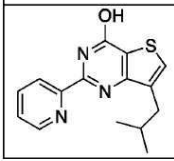
[3511]

		C	D	D
	C	C	D	D
		B	A	B
		C	C	D
		B	B	C
		C	B	C

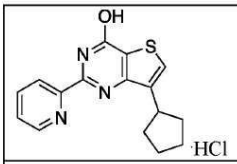
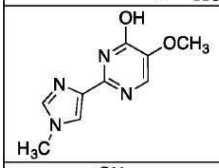
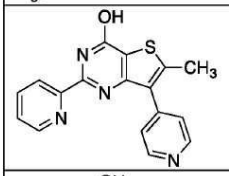
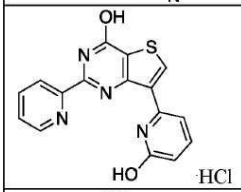
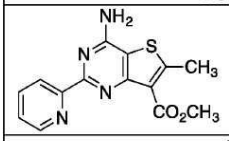
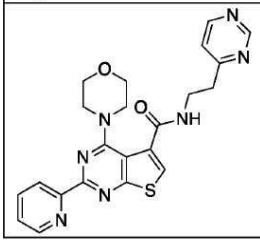
[3512]

 2 HCl	C	C	C	D
 HCl	C	C	C	C
 2 HCl		B	C	D
		A	0	0

[3513]

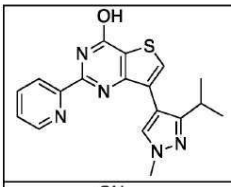
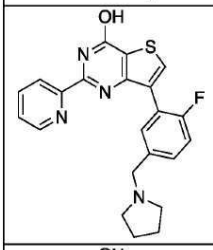
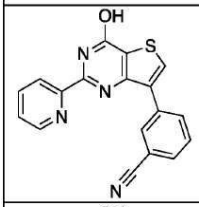
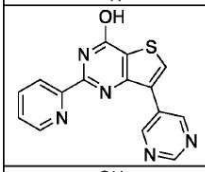
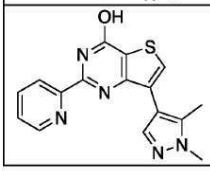
 HCl		A	A	A
 HCl		A	A	0
	D	D	D	D
	C	C	D	D
	C	C	D	D

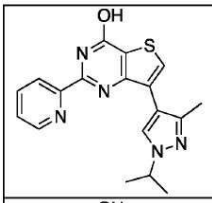
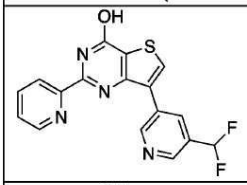
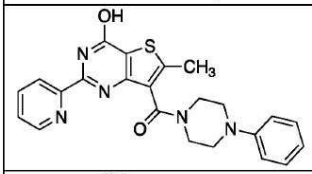
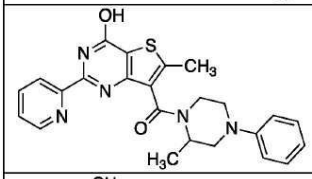
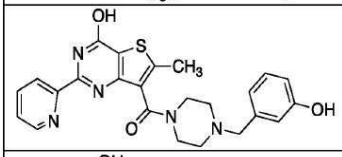
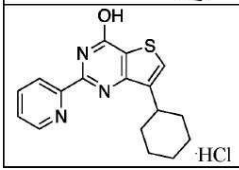
[3514]

	C	C	D	D
	C	C	D	D
	C	C	C	B
	C	C	D	D
		C	D	D
		B	C	C

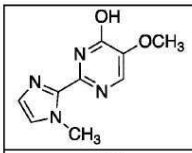
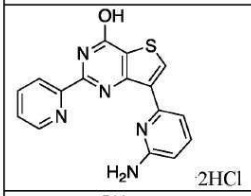
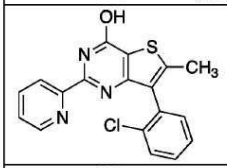
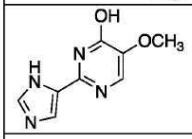
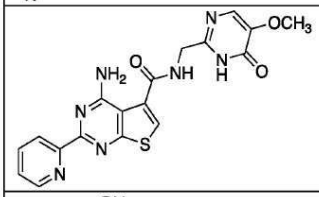
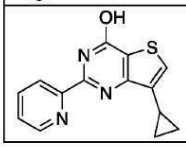
[3515]

[3516]

		C	C	C
	D	C	D	D
		A	A	A
		A	A	A
		C	D	D

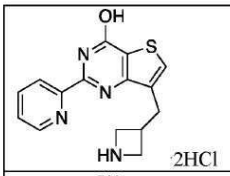
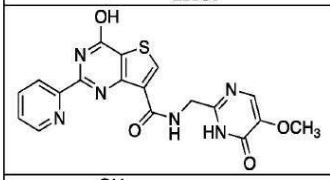
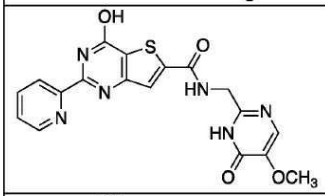
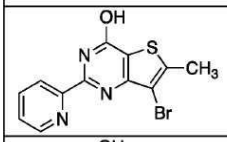
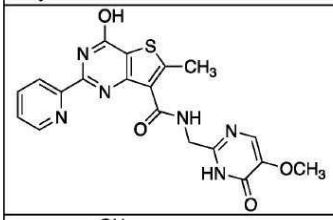
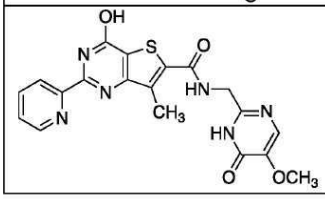
	C	C	D	D
		A	A	0
		B	D	D
	C	C	C	C
	B	C	D	D
		B	B	C

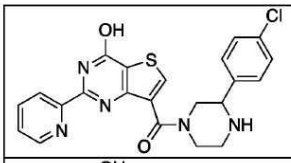
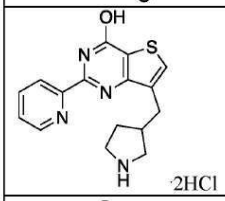
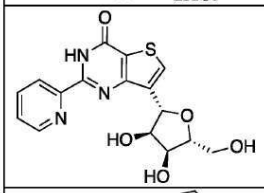
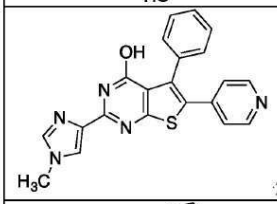
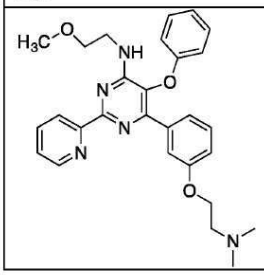
[3517]

	D	D	D	D
	C	C	D	D
	C	C	D	D
	C	C	D	D
		B	B	C
	C	B	C	C

[3518]

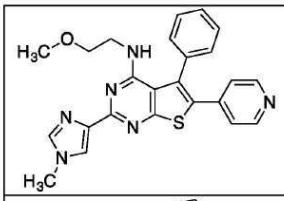
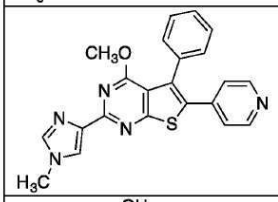
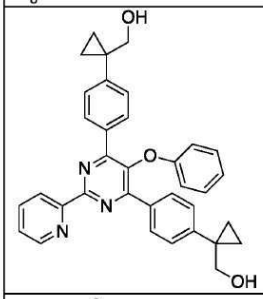
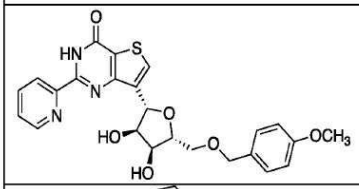
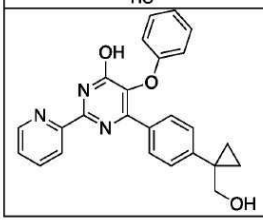
[3519]

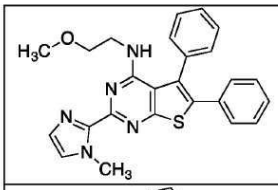
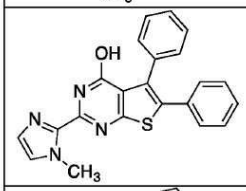
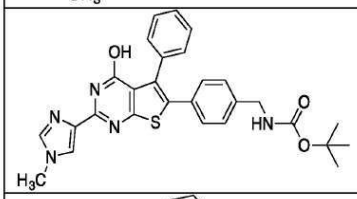
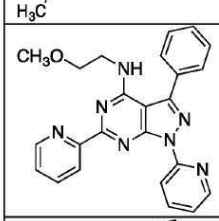
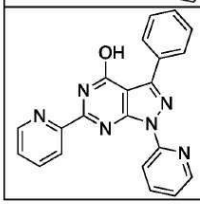
		B	D	D
		A	A	A
		B	C	C
		B	B	C
		0	A	A
		A	0	A

		B	D	D
 ·2HCl	C	C	D	D
	B	B	C	C
 ·2HCl		A	0	0
		A	A	A

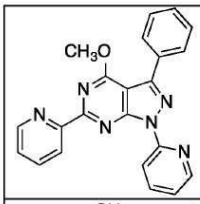
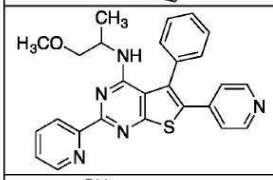
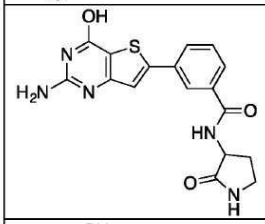
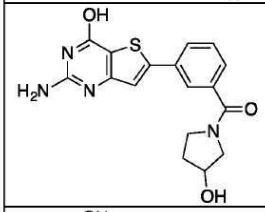
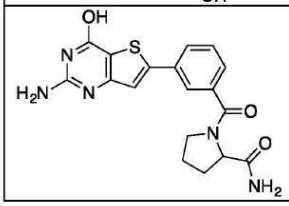
[3520]

[3521]

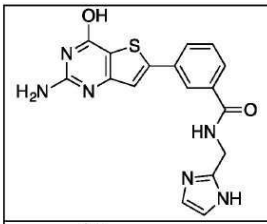
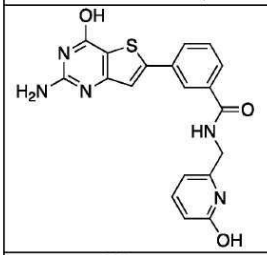
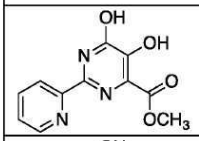
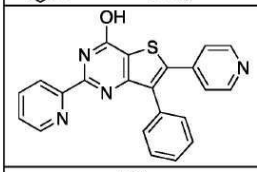
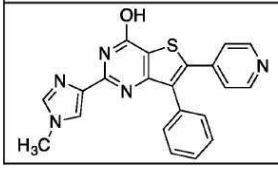
	C	D	D	D
	B	B	B	C
		A	B	B
	B	B	C	D
	B	C	C	D

	D	C	D	C
		A	A	A
		A	B	B
	C	C	D	D
	C	C	C	C

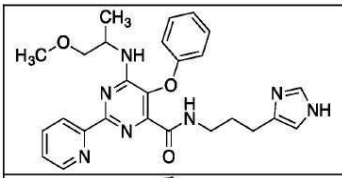
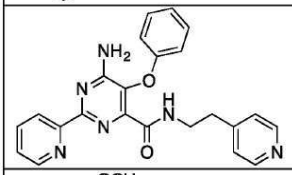
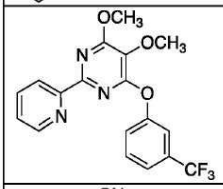
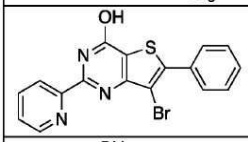
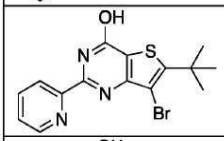
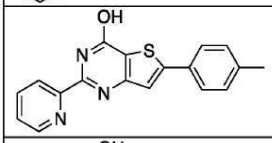
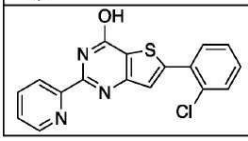
[3522]

	C	C	D	D
	B	C	C	C
		A	A	A
		A	A	A
		0	0	0

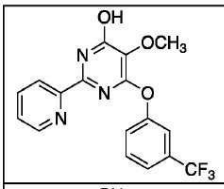
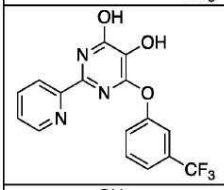
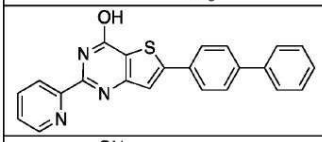
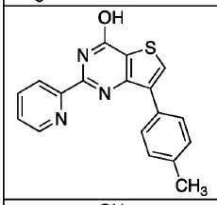
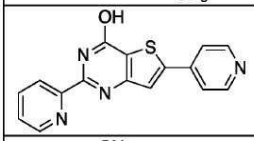
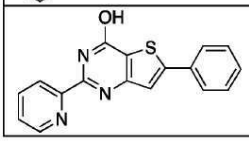
[3523]

		0	0	0
		0	A	0
		C	D	D
		0	D	C
		0	A	B

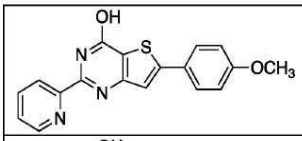
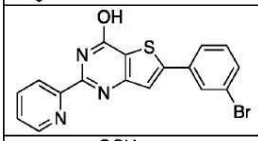
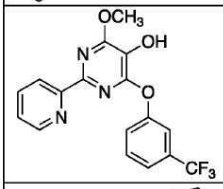
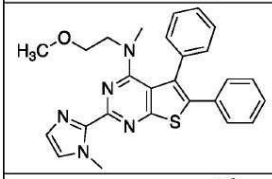
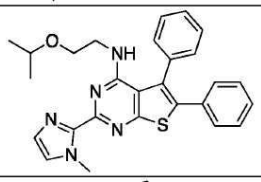
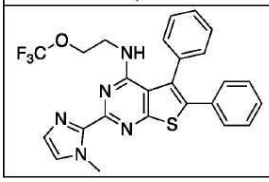
[3524]

		A	B	B
		B	C	B
		A	A	0
		0	B	A
		B	B	B
		0	A	0
		A	C	C

[3525]

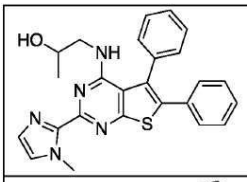
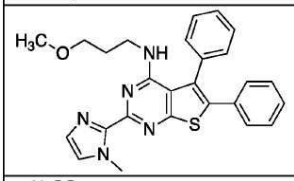
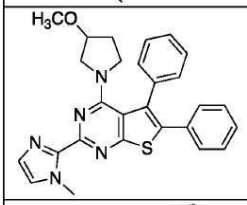
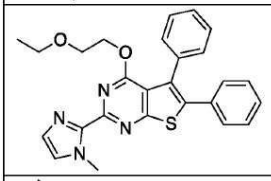
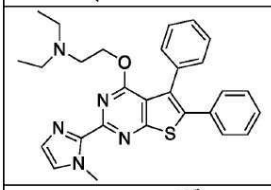
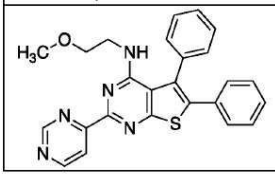
	D	C	C	D
	C	C	C	C
		A	0	A
		A	0	B
	C	C	B	C
	C	C	B	C

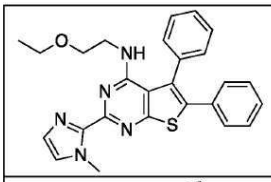
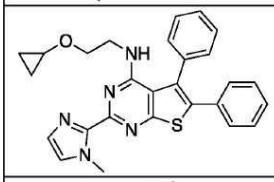
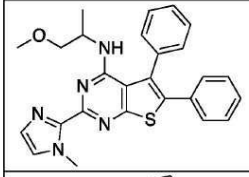
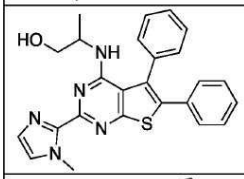
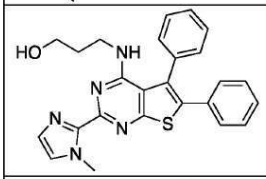
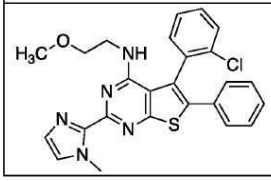
[3526]

		A	0	A
		B	A	B
	C		D	A
	C		B	B
	C		B	B
	B		B	B

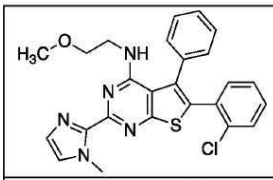
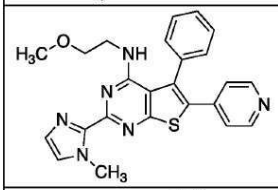
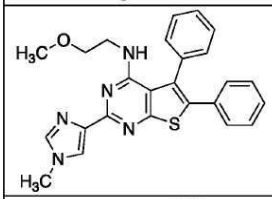
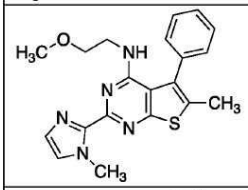
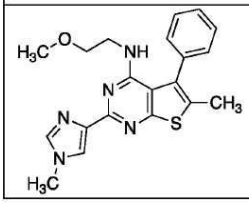
[3527]

[3528]

	A		B	B
	C		B	C
	C		B	0
	A		A	B
	B		A	A
	0		A	A

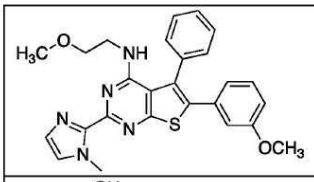
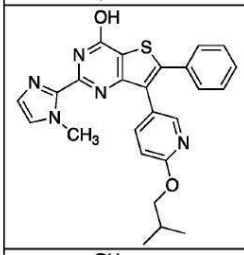
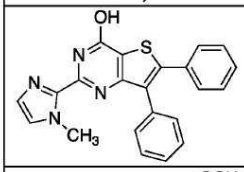
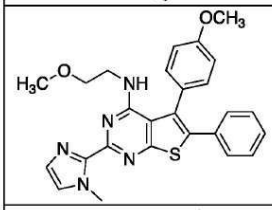
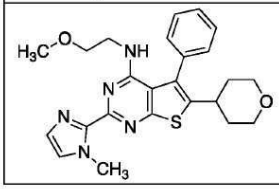
	C		C	C
	A		B	A
	A		A	A
	A		A	A
	C		C	C
	B		B	B

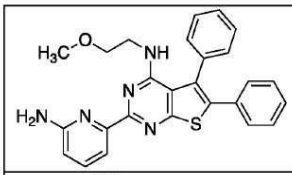
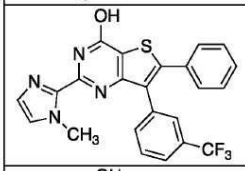
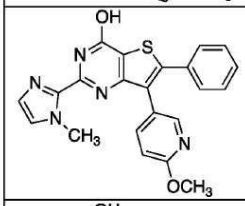
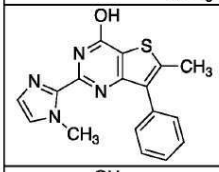
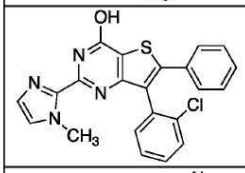
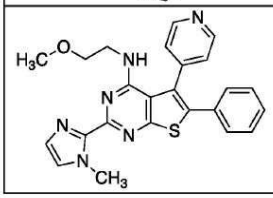
[3529]

	A		0	B
	C		C	C
	B		C	C
	C		C	C
	B		C	C

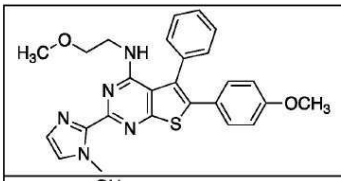
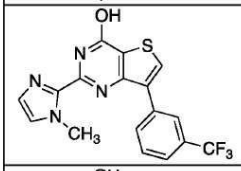
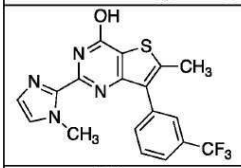
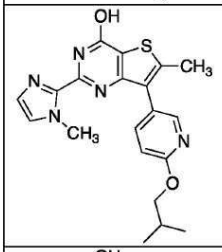
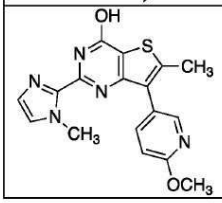
[3530]

[3531]

	B		A	C
	C		C	C
	0		0	A
	B		C	C
	C		D	C

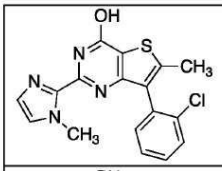
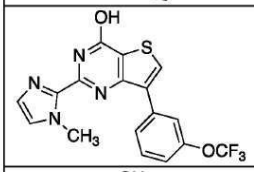
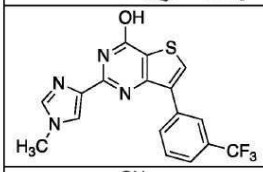
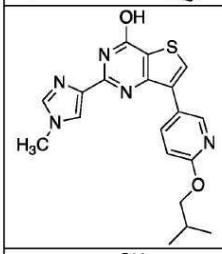
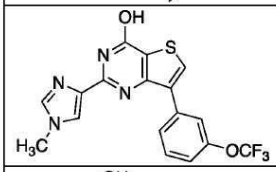
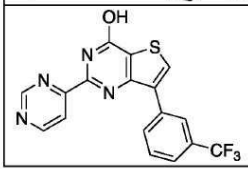
	0		0	0
	0		A	0
	A		A	A
	B		B	C
	C		C	C
	C		D	D

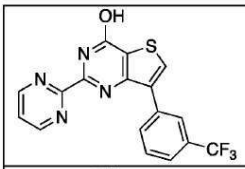
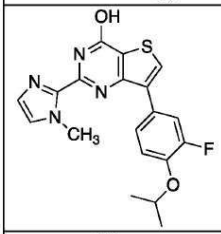
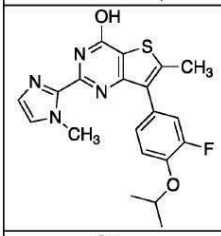
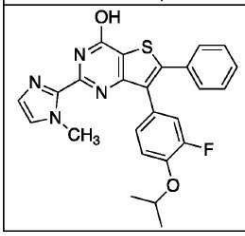
[3532]

	B		B	A
	B		C	B
	A		B	0
	A		B	A
	A		A	0

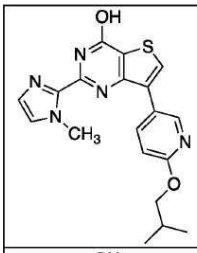
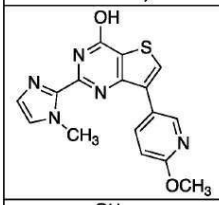
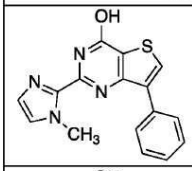
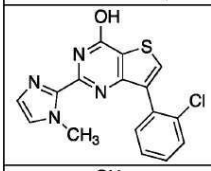
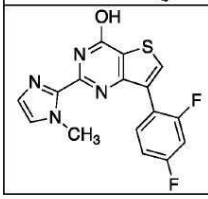
[3533]

[3534]

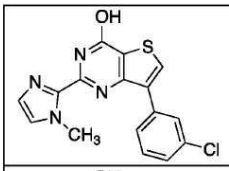
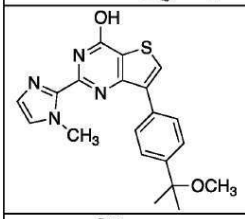
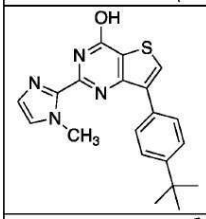
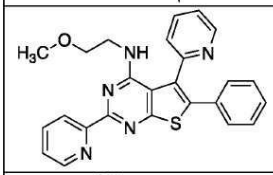
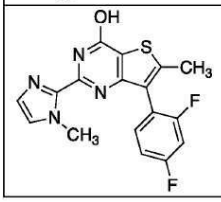
	B		C	C
	C		C	B
	B		B	B
	A		B	B
	B		B	B
	A		A	A

	B		C	C
	B		C	B
	C		C	B
	B		C	B

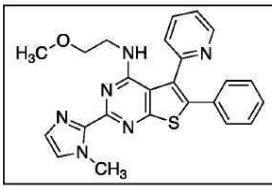
[3535]

	D		C	C
	C		C	C
	C		C	B
	B		C	C
	B		C	B

[3536]

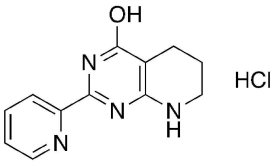
	B		C	C
	B		B	C
	A		B	B
	A		A	B
	A		A	A

[3537]

	B		B	C

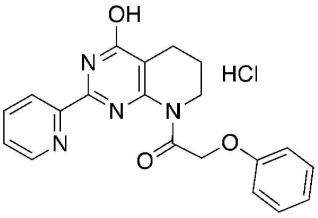
A = 1-25% 저해, B = 25-50% 저해, C = 51-75% 저해, D = 76-100% 저해

[3538]



[3539] 실시예 7

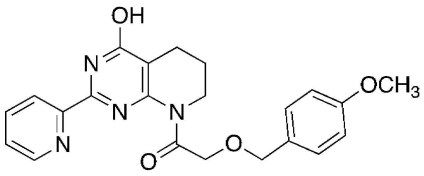
[3540] 화합물 4를 반응식 1에 기재된 바와 같이 제조하였다. 무수 아세토나이트릴(2mℓ) 중의 화합물 4(0.020g, 0.088mmol)의 현탁액에 무수 다이옥산 중의 10% HCl 용액을 pH 3까지 적가하였다. 0.5h 동안 정치시킨 후 용매를 진공하에서 제거하여 0.023g(0.088mmol, 100%)의 목표 화합물을 수득하였다.



[3541] 실시예 8

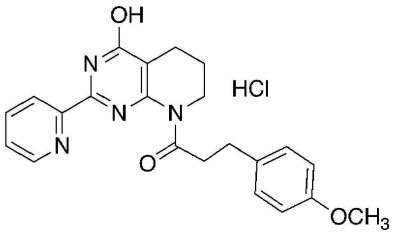
[3542] 목표 화합물을 반응식 1, 단계 D에 기재된 아마이드 합성을 위한 절차에 따라서, 반응식 1에서의 화합물 4로부

터 제조하였다.



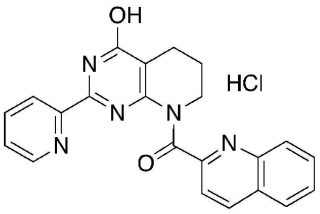
[3543] 실시예 9

[3544] 반응식 1로부터의 아세토나이트릴 중의 화합물 4(0.150g, 0.66mmol)의 용액에 [(4-메톡시벤질)옥시]아세트산(0.129g, 0.66mmol), DIPEA(0.46㎖, 2.64mmol) 및 DMAP(0.005g, 0.04mmol)를 첨가하였다. 이어서 TBTU(0.847g, 2.64mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 8시간 동안 환류시키고, 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 HPLC로 정제시켜 아마이드를 수득하였다.



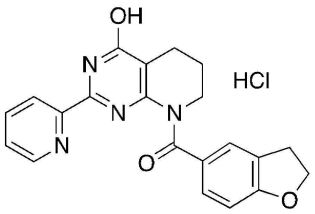
[3545] 실시예 10

[3546] 목표 화합물을 반응식 1, 단계 D에 기재된 아마이드 합성을 위한 절차에 따라서, 반응식 1에서의 화합물 4로부터 제조하였다.



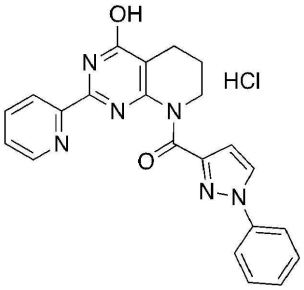
[3547] 실시예 11

[3548] 목표 화합물을 반응식 1, 단계 D에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 1에서의 화합물 4로부터 제조하였다.



[3549] 실시예 12

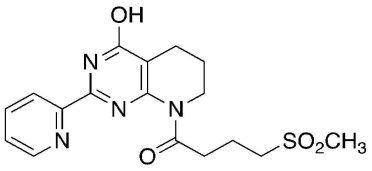
[3550] 목표 화합물을 반응식 1, 단계 D에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 1에서의 화합물 4로부터 제조하였다.



[3551] 실시예 13

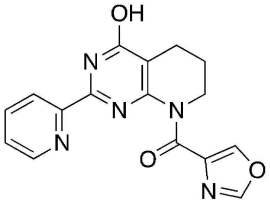
[3552] 목표 화합물을 반응식 1, 단계 D에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 1에서의 화합물 4로부터 제조하였다.

[3553] 실시예 14



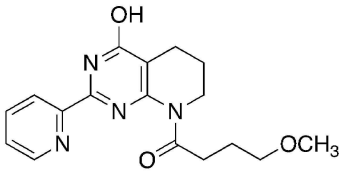
[3554] 목표 화합물을 반응식 1, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 1에서의 화합물 4로부터 제조하였다.

[3555] 실시예 15



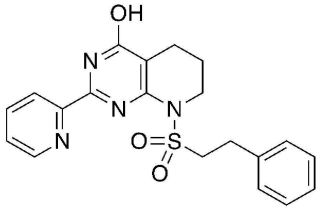
[3556] 목표 화합물을 반응식 1, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 1에서의 화합물 4로부터 제조하였다.

[3557] 실시예 16



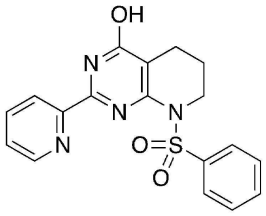
[3558] 목표 화합물을 반응식 1, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 1에서의 화합물 4로부터 제조하였다.

[3559] 실시예 17



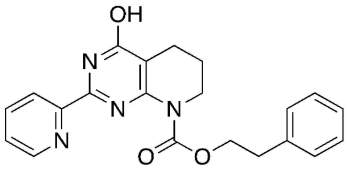
[3560] 목표 화합물을 반응식 1, 단계 C에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 1에서의 화합물 4로부터 제조하였다.

[3561] 실시예 18

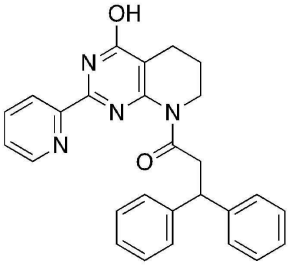


[3562] 목표 화합물을 반응식 1, 단계 C에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 1에서의 화합물 4로부터 제조하였다.

[3563] 실시예 19

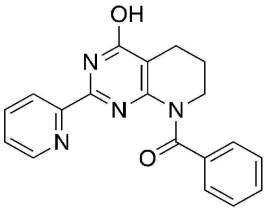


[3564] 목표 화합물을 반응식 1, 단계 E에 기재된 일반적인 절차에 따라서, 반응식 1에서의 화합물 4로부터 제조하였다.



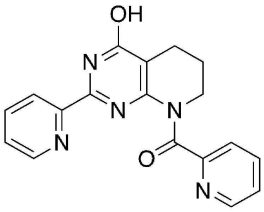
[3565] 실시예 20

[3566] 목표 화합물을 반응식 1, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 1에서의 화합물 4로부터 제조하였다.



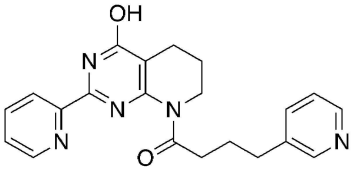
[3567] 실시예 21

[3568] 목표 화합물을 반응식 1, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 1에서의 화합물 4로부터 제조하였다.



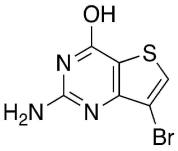
[3569] 실시예 22

[3570] 목표 화합물을 반응식 1, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 1에서의 화합물 4로부터 제조하였다.



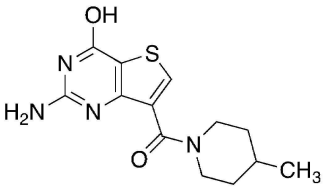
[3571] 실시예 23

[3572] 목표 화합물을 반응식 1, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 1에서의 화합물 4로부터 제조하였다.



[3573] 실시예 24

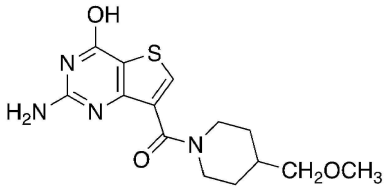
[3574] 목표 화합물인, 반응식 2의 화합물 8을, 반응식 2에 기재된 절차에 따라서 제조하였다.



[3575] 실시예 25

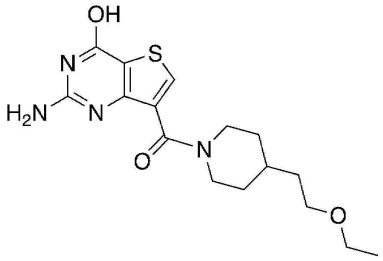
[3576] 목표 화합물을 반응식 2, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 2에서의 화합

물 10으로부터 제조하였다.



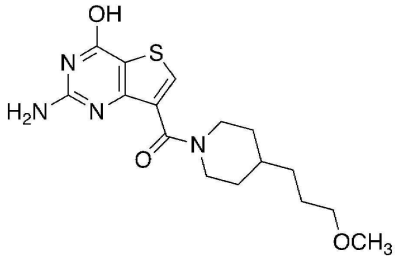
[3577] 실시예 26

[3578] 목표 화합물을 반응식 2, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 2에서의 화합물 10으로부터 제조하였다.



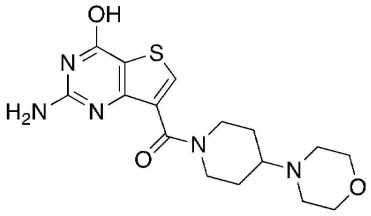
[3579] 실시예 27

[3580] 목표 화합물을 반응식 2, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 2에서의 화합물 10으로부터 제조하였다.



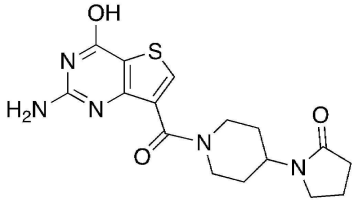
[3581] 실시예 28

[3582] 목표 화합물을 반응식 2, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 2에서의 화합물 10으로부터 제조하였다.



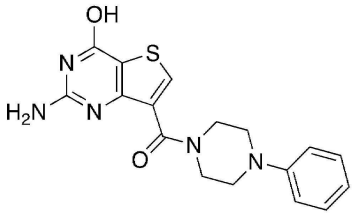
[3583] 실시예 29

[3584] 목표 화합물을 반응식 2, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 2에서의 화합물 10으로부터 제조하였다.



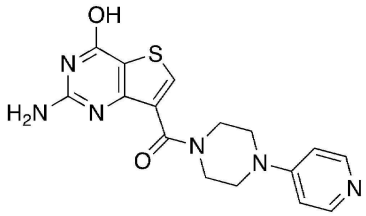
[3585] 실시예 30

[3586] 목표 화합물을 반응식 2, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 2에서의 화합물 10으로부터 제조하였다.



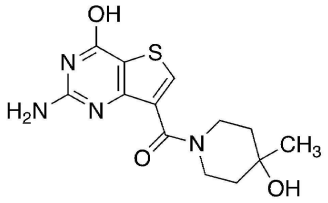
[3587] 실시예 31

[3588] 목표 화합물을 반응식 2, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 2에서의 화합물 10으로부터 제조하였다.



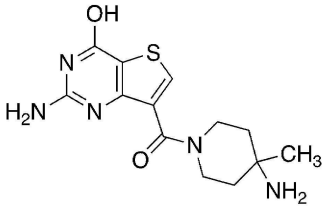
[3589] 실시예 32

[3590] 목표 화합물을 반응식 2, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 2에서의 화합물 10으로부터 제조하였다.



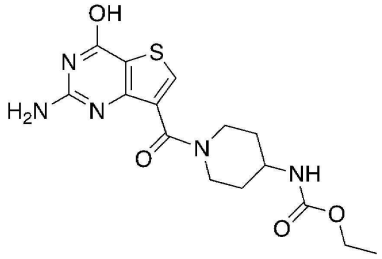
[3591] 실시예 33

[3592] 목표 화합물을 반응식 2, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 2에서의 화합물 10으로부터 제조하였다.



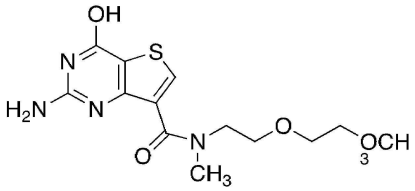
[3593] 실시예 34

[3594] 목표 화합물을 반응식 2, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 2에서의 화합물 10으로부터 제조하였다.



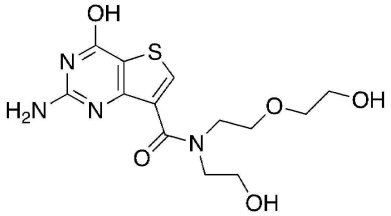
[3595] 실시예 35

[3596] 목표 화합물을 반응식 2, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 2에서의 화합물 10으로부터 제조하였다.



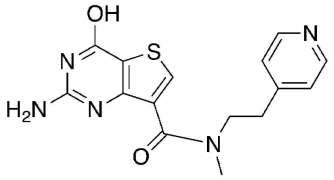
[3597] 실시예 36

[3598] 목표 화합물을 반응식 2, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 2에서의 화합물 10으로부터 제조하였다.



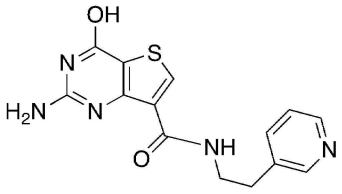
[3599] 실시예 37

[3600] 목표 화합물을 반응식 2, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 2에서의 화합물 10으로부터 제조하였다.



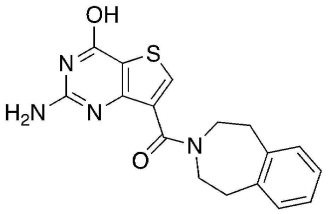
[3601] 실시예 38

[3602] 목표 화합물을 반응식 2, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 2에서의 화합물 10으로부터 제조하였다.



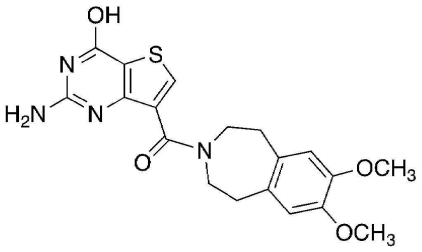
[3603] 실시예 39

[3604] 목표 화합물을 반응식 2, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 2에서의 화합물 10으로부터 제조하였다.



[3605] 실시예 40

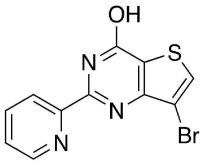
[3606] 목표 화합물을 반응식 2, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 2에서의 화합물 10으로부터 제조하였다.



[3607] 실시예 41

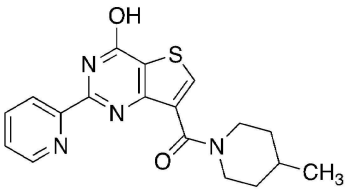
[3608] 목표 화합물을 반응식 2, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 2에서의 화합물 10으로부터 제조하였다.

[3609] 실시예 42



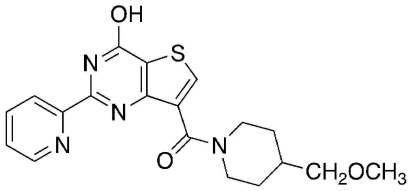
[3610] 목표 화합물인, 반응식 3의 화합물 13을, 반응식 3에 기재된 절차에 따라서 제조하였다.

[3611] 실시예 43



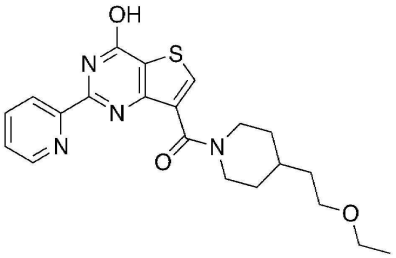
[3612] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

[3613] 실시예 44



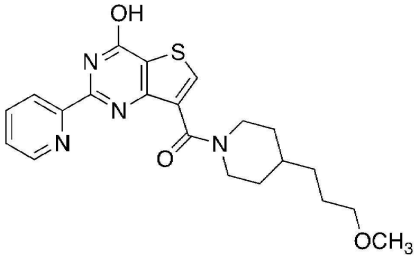
[3614] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

[3615] 실시예 45

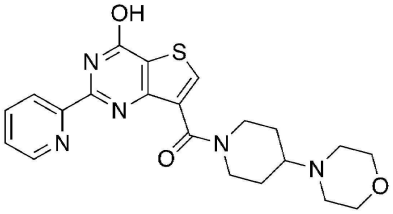


[3616] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

[3617] 실시예 46

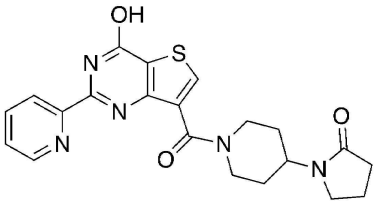


[3618] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.



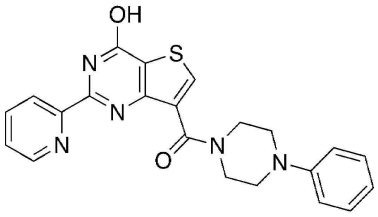
[3619] 실시예 47

[3620] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.



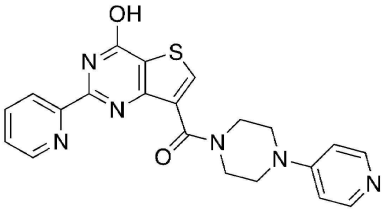
[3621] 실시예 48

[3622] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.



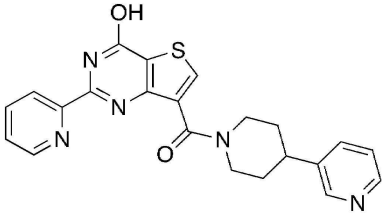
[3623] 실시예 49

[3624] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.



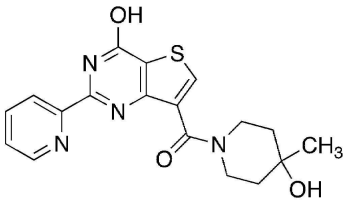
[3625] 실시예 50

[3626] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.



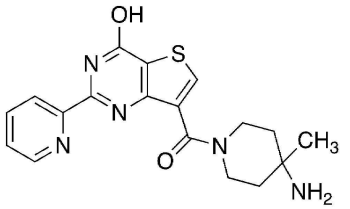
[3627] 실시예 51

[3628] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.



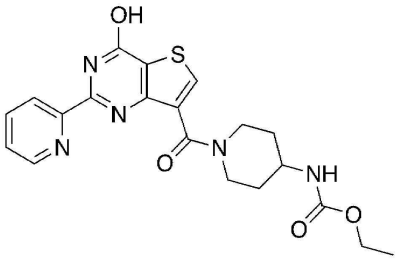
[3629] 실시예 52

[3630] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.



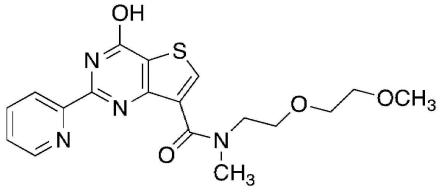
[3631] 실시예 53

[3632] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.



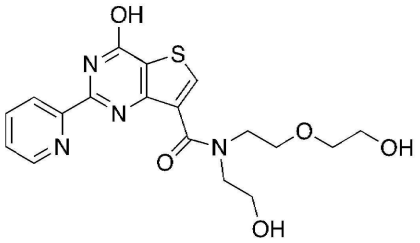
[3633] 실시예 54

[3634] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.



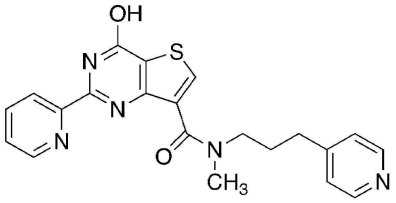
[3635] 실시예 55

[3636] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.



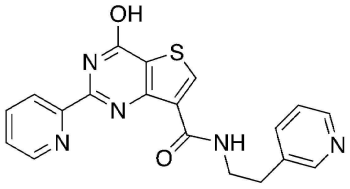
[3637] 실시예 56

[3638] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.



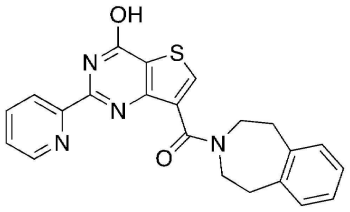
[3639] 실시예 57

[3640] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.



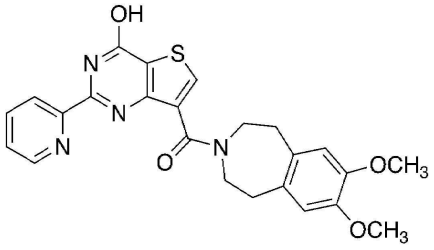
[3641] 실시예 58

[3642] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.



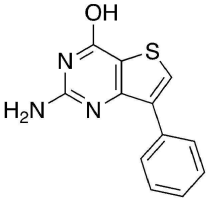
[3643] 실시예 59

[3644] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.



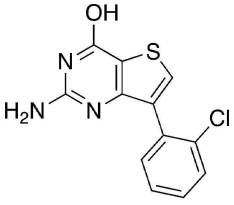
[3645] 실시예 60

[3646] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.



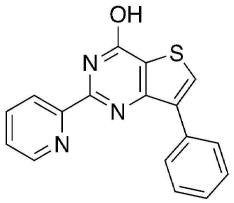
[3647] 실시예 61

[3648] 목표 화합물을 반응식 4에 기재된 절차에 따라서, 반응식 4에서의 화합물 8로부터 제조하였다.



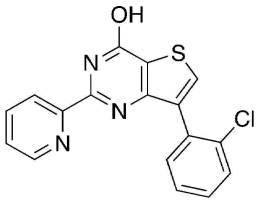
[3649] 실시예 62

[3650] 목표 화합물을 반응식 4에 기재된 절차에 따라서, 반응식 4에서의 화합물 8로부터 제조하였다.



[3651] 실시예 63

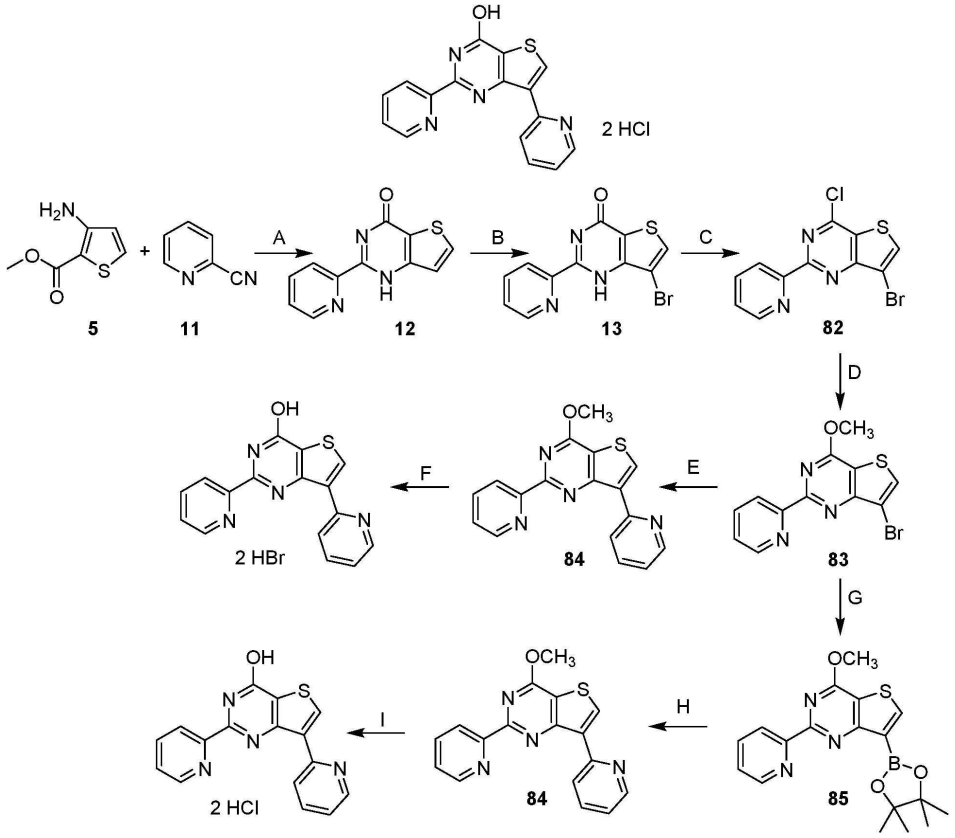
[3652] 목표 화합물을 반응식 4에 기재된 절차에 따라서, 반응식 4에서의 화합물 13으로부터 제조하였다.



[3653] 실시예 64

[3654] 목표 화합물을 반응식 4에 기재된 절차에 따라서, 반응식 4에서의 화합물 13으로부터 제조하였다.

[3655] 실시예 65



[3656]

[3657] 단계 A: 300㎖ 다이옥산 HCl 중의 반응식 2의 화합물 5(30g, 0.19㎫)의 용액에 화합물 11(23.85g, 0.23㎫)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 밤새 교반하고, 다이옥산(300㎖)으로 희석시키고, 3h 동안 환류시키고, 냉각시키고, 증발시켰다. 생성된 잔류물을 혼합물 EtOAc-iPrOH(1:2)로 세척하였다. 12의 수율은 36g(0.157㎫, 83%)이었다.

[3658] 단계 B: 650㎖ 아세트산 중의 화합물 12(36g, 0.157㎫)의 용액에 브로민(35㎖)을 rt에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 48h 동안 환류시키고, 냉각시키고, 증발시키고, 물로 희석시켰다. 생성된 침전물을 여과시키고, 물로 세척하고, 건조시켰다. 13의 수율은 45g(0.146㎫, 93%)이었다.

[3659] 단계 C: 화합물 13(40g, 0.13㎜ol, 1eq.) 및 염화포스포릴(300㎖)을 환류 하에서 24h 동안 가열시켰다. 이어서 반응 혼합물을 건조물로 증발시켰다. 조 잔류물을 CH_2Cl_2에 용해시키고, 빙수 및 5% $NaHCO_3$ 용액으로 주의 깊게 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조물로 증발시켜 충분히 순수한 화합물 82를 황색 분말로서 제공하였다(40g, 수율 95%).

[3660] 단계 D: 나트륨(2.8g, 0.122㎜ol, 2eq)을 메탄올(400㎖)에 나누어 첨가하였다. 나트륨 금속 모두가 사라지면, 82(20g, 0.061㎜ol, 1eq)를 첨가하고, 혼합물을 주변 온도에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 희석시키고, 다이에틸 에터로 추출시켰다. 유기층을 물, 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과시키고, 용매를 감압 하에서 제거하여 화합물 83(15.86g, 수율 81%)을 주황색 고체로서 제공하였고, 이것을 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

[3661] 단계 E: 500㎖의 플라스크에 83(1g, 3.10㎜ol, 1eq.), [1,1'비스(다이페닐포스피노)-페로센]다이클로로팔라듐(II)-다이클로로메탄 복합체(0.127g, 0.15㎜ol, 0.05eq.), 아이오딘화제1구리(0.057g, 0.30㎜ol, 0.1eq.) 및 THF(50㎖)를 충전시켰다. 생성된 혼합물을 진공/질소 퍼지로 번갈아 탈기시켰다. 이어서, 여과된 2-피리딜아연 브로마이드 용액(9.30㎜ol, 문헌[*Org. Lett., 2015, 17, 3170-3173*]에 기재된 바와 같이 제조됨)을 첨가하였다. 혼합물을 한번 더 탈기시키고, 이어서 환류 하에서 24h 동안 가열시켰다. 이어서 반응 혼합물을 20℃까지 냉각시키고, MTBE(메틸 tert-부틸 에터, 130㎖) 및 1N 염화암모늄(130㎖)으로 처리하였다. 혼합물을 20 내지 30℃에서 30min 동안 교반하고, 이어서 여과시켰다. 하부 수성층을 배출시키고, 남아있는 유기층을 포화 수성 NH_4Cl(50㎖)로 처리하고, 30min 동안 교반하였다. 정치 후, 하부 수성층을 제거하고, 유기층을 수집하였다. 이어서 생성된 유기 용액을 작은 SiO_2 패드로 여과시켰다. SiO_2 패드를 MTBE(25㎖)로 세척하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 HPLC로 정제시켜 목표 화합물(0.01g, 0.031㎜ol, 84 1% 수율)을 제공하였다.

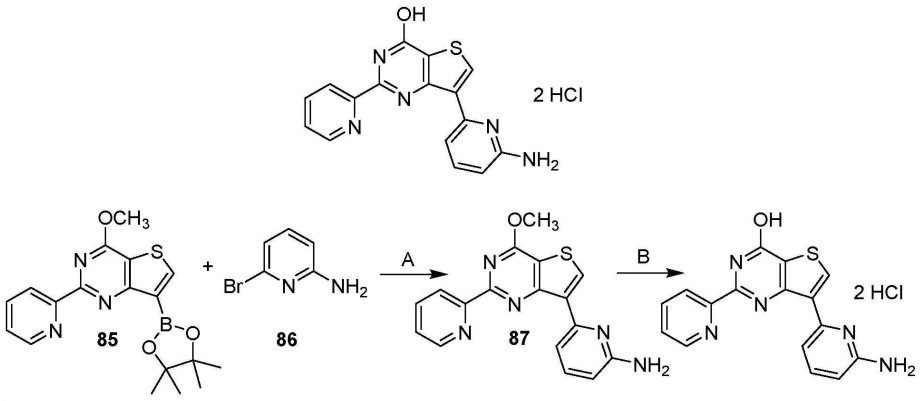
[3662] 단계 F: HOAc(0.2㎖) 및 48% aq. HBr(0.2㎖) 중의 84(0.01g, 0.031㎜ol)의 용액을 65℃까지 3h 동안 가온시키고, 이어서 rt까지 냉각시켰다. 생성된 용액을 건조물로 농축시키고, 잔류물을 EtOAc 중에 현탁시켰다. 고체를 여과시키고, EtOAc(2㎖)세척하고, 건조시켜 목표 화합물(0.101g, 70% 수율)을 다이하이드로브로마이드염으로서 수득하였다.

[3663] 단계 G: 화합물 83(1g, 3.1㎜ol, 1eq.)을 THF에 용해시키고, 용액을 -78℃까지 냉각시키고, 이어서 1.5㎖의 nBuLi(1.2eq.)을 적가하고, 생성된 혼합물을 20 내지 30분 동안 교반하고, 이어서, 0.823㎖(4.034㎜ol, 1.3eq.)의 보롤란을 첨가하고, 반응 혼합물을 rt까지 가온시켰다. 반응 혼합물을 NH4Cl의 수성 졸로 반응정지시키고, EA(3x30㎖)로 추출시키고, 합한 유기물을 Na2SO4 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 화합물 85를 갈색 오일로서 제공하였고, 이것을 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[3664] 단계 H: 0.3g(1.56㎜ol, 1eq.)의 2-브로모-피리딘을 다이옥산 중의 화합물 85(1.66㎜ol, 1.05eq.), 0.992g(7.18㎜ol)의 K_2CO_3(25% aq. 용액) 및 0.02㎜ol(0.026g)의 $Pd(dppf)Cl_2$와 Ar 분위기 하에서 12h 동안 혼합하였다. 이어서 반응물을 물과 혼합하고, 에틸 아세테이트(3x30㎖)로 추출시키고, 합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 생성물을 갈색 오일로서 제공하였다. 목표 화합물 84를 HPLC(이동상으로서 ACN/H2O)를 사용하여 단리시켰다, 0.155g. 수율 31%.

[3665] 단계 I: 0.05g의 화합물 84를 100℃에서 진한 HCl에서 2일 동안 교반하고, 이어서 목표 화합물을 침전시키고, 여과에 의해서 단리시켰다. 수율 42.4%.

[3666] 실시예 66

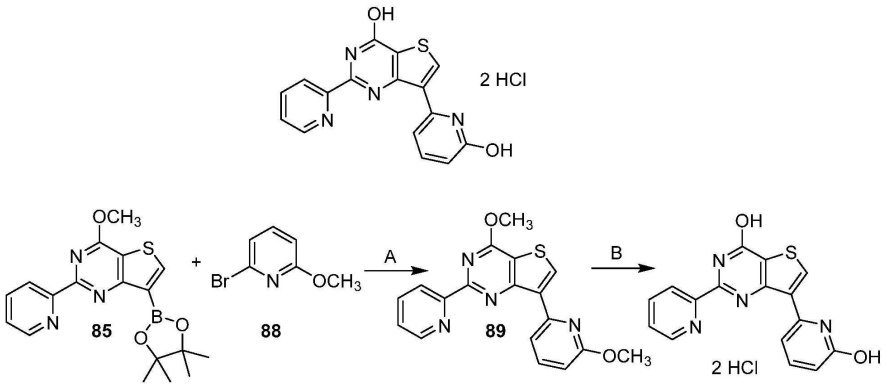


[3667]

[3668] 단계 A: 0.27g(1.56mmol, 1eq.)의 2-브로모-6-아미노피리딘 86을 실시예 65, 단계 G에서 제조된 다이옥산 중의 화합물 85(1.66mmol, 1.05eq.), 0.992g(7.18mmol)의 K_2CO_3(25% aq. 용액) 및 0.02mmol(0.026g)의 Pd(dppf)Cl_2와 아르곤 분위기 하에서 12h 동안 혼합하였다. 이어서 반응물을 물과 혼합하고, 에틸 아세테이트(3x30㎖)로 추출시키고, 합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 화합물 87을 갈색 오일로서 제공하였다. 화합물 87을 HPLC(이동상으로서 ACN/H_2O)를 사용하여 단리시켰다, 0.158g. 수율 30%.

[3669] 단계 B: 0.158g의 화합물 87을 100℃에서 진한 HCl에서 2일 동안 교반하고, 이어서 목표 화합물을 침전시키고, 여과에 의해서 단리시켰다. 수율 53.8%.

[3670] 실시예 67

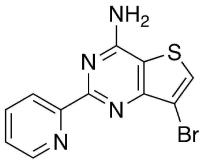


[3671]

[3672] 단계 A: 0.3g(1.56mmol, 1eq.) of 2-브로모-6-메톡시피리딘 88을 다이옥산 중의 화합물 85(1.66mmol, 1.05eq.), 0.992g(7.18mmol)의 K_2CO_3(25% aq. 용액) 및 0.02mmol(0.026g)의 Pd(dppf)Cl_2와 아르곤 분위기 하에서 12h 동안 혼합하였다. 이어서 반응물을 물과 혼합하고, 에틸 아세테이트(3x30㎖)로 추출시키고, 합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 화합물 89를 갈색 오일로서 제공하였다. 화합물 89를 HPLC(이동상으로서 ACN/H_2O)를 사용하여 단리시켰다, 0.183g. 수율 33%.

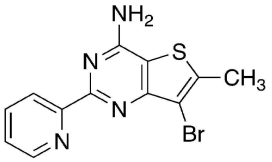
[3673] 단계 B: 0.05g의 화합물 89를 100℃에서 진한 HCl에서 2일 동안 교반하고, 이어서 목표 화합물을 침전시키고, 여과에 의해서 단리시켰다. 수율 38.4%.

[3674] 실시예 68



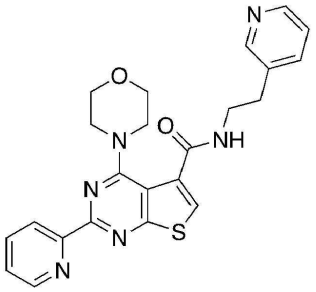
[3675] 목표 화합물을 반응식 10, 단계 D로 제조하였다(화합물 43).

[3676] 실시예 69



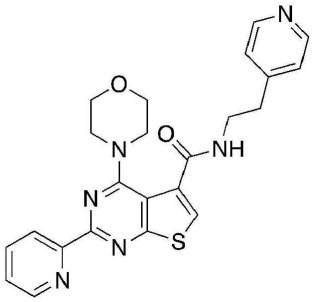
[3677] 목표 화합물을 반응식 10, 단계 D로 제조하였다(화합물 44).

[3678] 실시예 70



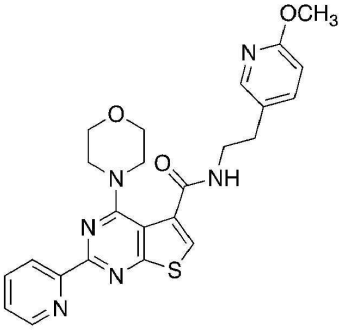
[3679] 목표 화합물을, 단계 E에서 아민으로서 모르폴린 및 단계 G에서 적절한 아민을 사용하여, 단계 E, F 및 G에 대해서 단계 5에 기재된 일반적인 절차에 따라서, 반응식 5에서 화합물 20으로부터 제조하였다.

[3680] 실시예 71



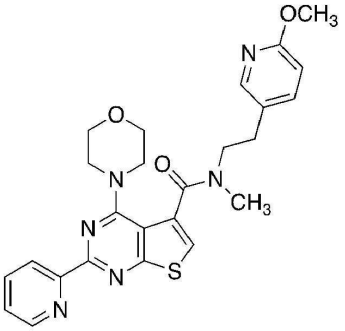
[3681] 목표 화합물을, 단계 E에서 아민으로서 모르폴린 및 단계 G에서 적절한 아민을 사용하여, 단계 E, F 및 G에 대해서 단계 5에 기재된 일반적인 절차에 따라서, 반응식 5에서 화합물 20으로부터 제조하였다.

[3682] 실시예 72



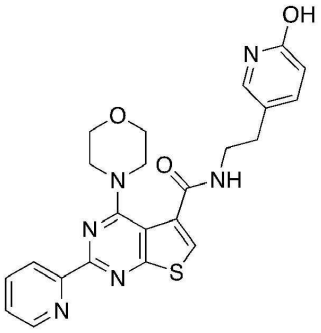
[3683] 목표 화합물을, 단계 E에서 아민으로서 모르폴린 및 단계 G에서 적절한 아민을 사용하여, 단계 E, F 및 G에 대해서 단계 5에 기재된 일반적인 절차에 따라서, 반응식 5에서 화합물 20으로부터 제조하였다.

[3684] 실시예 73



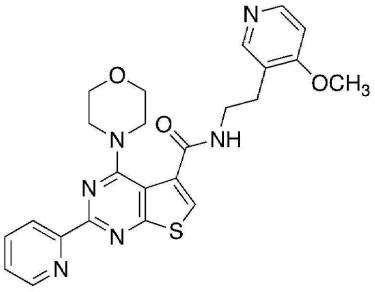
[3685] 목표 화합물을, 단계 E에서 아민으로서 모르폴린 및 단계 G에서 적절한 아민을 사용하여, 단계 E, F 및 G에 대해서 단계 5에 기재된 일반적인 절차에 따라서, 반응식 5에서 화합물 20으로부터 제조하였다.

[3686] 실시예 74



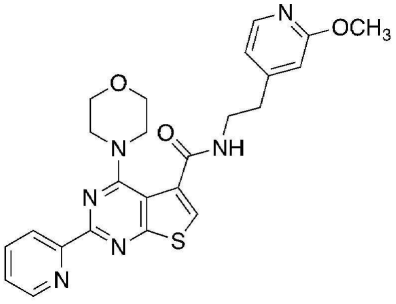
[3687] 목표 화합물을, 단계 E에서 아민으로서 모르폴린 및 단계 G에서 적절한 아민을 사용하여, 단계 E, F 및 G에 대해서 단계 5에 기재된 일반적인 절차에 따라서, 반응식 5에서 화합물 20으로부터 제조하였다.

[3688] 실시예 75



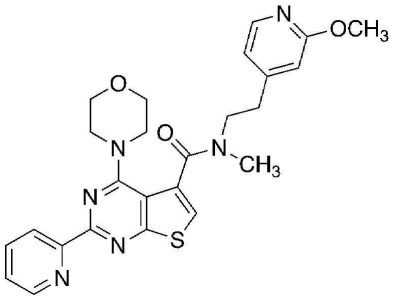
[3689] 목표 화합물을, 단계 E에서 아민으로서 모르폴린 및 단계 G에서 적절한 아민을 사용하여, 단계 E, F 및 G에 대해서 단계 5에 기재된 일반적인 절차에 따라서, 반응식 5에서 화합물 20으로부터 제조하였다.

[3690] 실시예 76



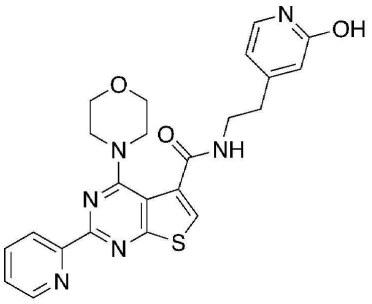
[3691] 목표 화합물을, 단계 E에서 아민으로서 모르폴린 및 단계 G에서 적절한 아민을 사용하여, 단계 E, F 및 G에 대해서 단계 5에 기재된 일반적인 절차에 따라서, 반응식 5에서 화합물 20으로부터 제조하였다.

[3692] 실시예 77



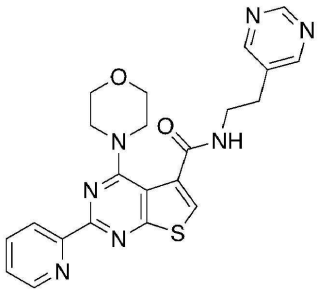
[3693] 목표 화합물을, 단계 E에서 아민으로서 모르폴린 및 단계 G에서 적절한 아민을 사용하여, 단계 E, F 및 G에 대해서 단계 5에 기재된 일반적인 절차에 따라서, 반응식 5에서 화합물 20으로부터 제조하였다.

[3694] 실시예 78



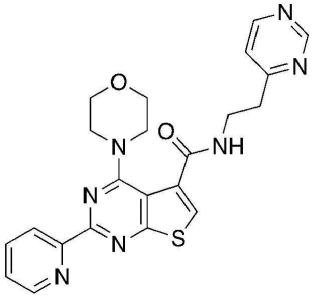
[3695] 목표 화합물을, 단계 E에서 아민으로서 모르폴린 및 단계 G에서 적절한 아민을 사용하여, 단계 E, F 및 G에 대해서 단계 5에 기재된 일반적인 절차에 따라서, 반응식 5에서 화합물 20으로부터 제조하였다.

[3696] 실시예 79



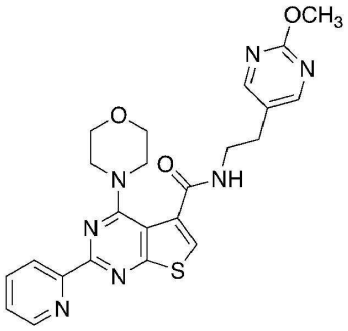
[3697] 목표 화합물을, 단계 E에서 아민으로서 모르폴린 및 단계 G에서 적절한 아민을 사용하여, 단계 E, F 및 G에 대해서 단계 5에 기재된 일반적인 절차에 따라서, 반응식 5에서 화합물 20으로부터 제조하였다.

[3698] 실시예 80



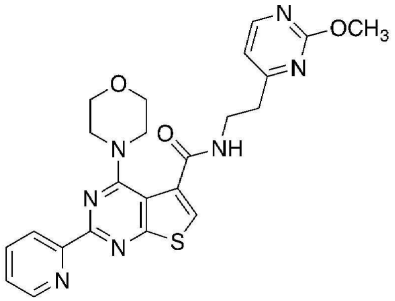
[3699] 목표 화합물을, 단계 E에서 아민으로서 모르폴린 및 단계 G에서 적절한 아민을 사용하여, 단계 E, F 및 G에 대해서 단계 5에 기재된 일반적인 절차에 따라서, 반응식 5에서 화합물 20으로부터 제조하였다.

[3700] 실시예 81



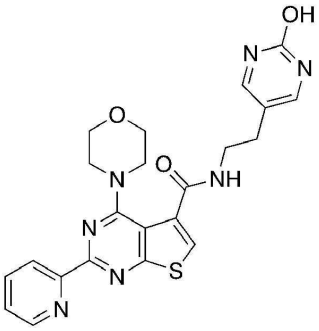
[3701] 목표 화합물을, 단계 E에서 아민으로서 모르폴린 및 단계 G에서 적절한 아민을 사용하여, 단계 E, F 및 G에 대해서 단계 5에 기재된 일반적인 절차에 따라서, 반응식 5에서 화합물 20으로부터 제조하였다.

[3702] 실시예 82



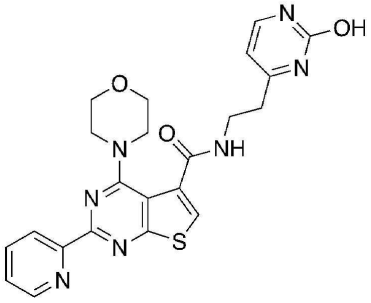
[3703] 목표 화합물을, 단계 E에서 아민으로서 모르폴린 및 단계 G에서 적절한 아민을 사용하여, 단계 E, F 및 G에 대해서 단계 5에 기재된 일반적인 절차에 따라서, 반응식 5에서 화합물 20으로부터 제조하였다.

[3704] 실시예 83



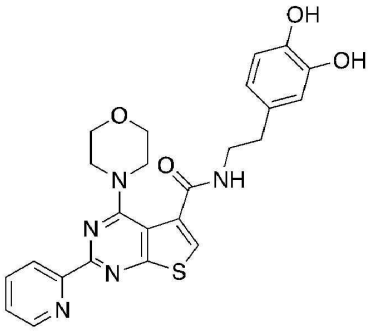
[3705] 목표 화합물을, 단계 E에서 아민으로서 모르폴린 및 단계 G에서 적절한 아민을 사용하여, 단계 E, F 및 G에 대해서 단계 5에 기재된 일반적인 절차에 따라서, 반응식 5에서 화합물 20으로부터 제조하였다.

[3706] 실시예 84



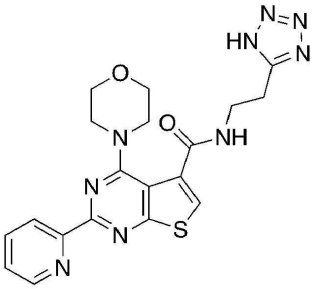
[3707] 목표 화합물을, 단계 E에서 아민으로서 모르폴린 및 단계 G에서 적절한 아민을 사용하여, 단계 E, F 및 G에 대해서 단계 5에 기재된 일반적인 절차에 따라서, 반응식 5에서 화합물 20으로부터 제조하였다.

[3708] 실시예 85



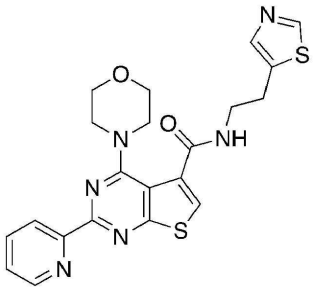
[3709] 목표 화합물을, 단계 E에서 아민으로서 모르폴린 및 단계 G에서 적절한 아민을 사용하여, 단계 E, F 및 G에 대해서 단계 5에 기재된 일반적인 절차에 따라서, 반응식 5에서 화합물 20으로부터 제조하였다.

[3710] 실시예 86



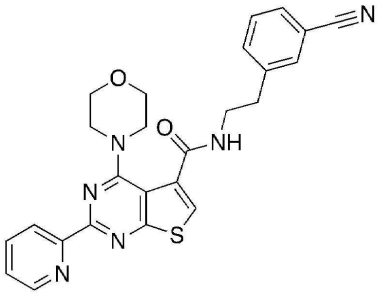
[3711] 목표 화합물을, 단계 E에서 아민으로서 모르폴린 및 단계 G에서 적절한 아민을 사용하여, 단계 E, F 및 G에 대해서 단계 5에 기재된 일반적인 절차에 따라서, 반응식 5에서 화합물 20으로부터 제조하였다.

[3712] 실시예 87



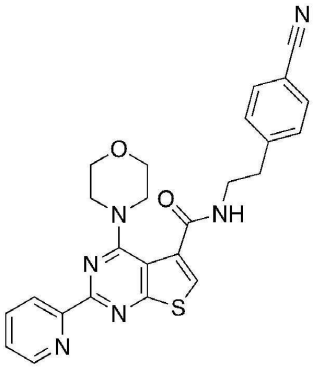
[3713] 목표 화합물을, 단계 E에서 아민으로서 모르폴린 및 단계 G에서 적절한 아민을 사용하여, 단계 E, F 및 G에 대해서 단계 5에 기재된 일반적인 절차에 따라서, 반응식 5에서 화합물 20으로부터 제조하였다.

[3714] 실시예 88



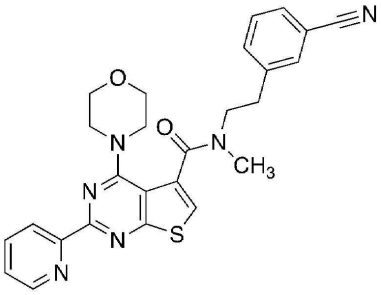
[3715] 목표 화합물을, 단계 E에서 아민으로서 모르폴린 및 단계 G에서 적절한 아민을 사용하여, 단계 E, F 및 G에 대해서 단계 5에 기재된 일반적인 절차에 따라서, 반응식 5에서 화합물 20으로부터 제조하였다.

[3716] 실시예 89



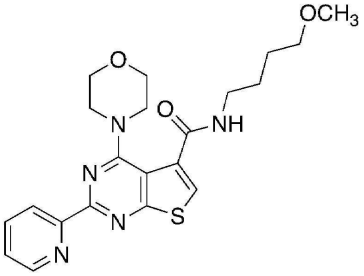
[3717] 목표 화합물을, 단계 E에서 아민으로서 모르폴린 및 단계 G에서 적절한 아민을 사용하여, 단계 E, F 및 G에 대해서 단계 5에 기재된 일반적인 절차에 따라서, 반응식 5에서 화합물 20으로부터 제조하였다.

[3718] 실시예 90



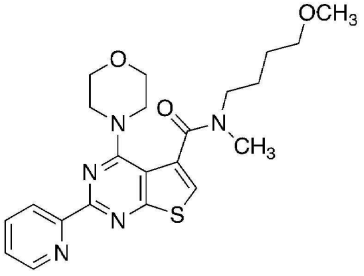
[3719] 목표 화합물을, 단계 E에서 아민으로서 모르폴린 및 단계 G에서 적절한 아민을 사용하여, 단계 E, F 및 G에 대해서 단계 5에 기재된 일반적인 절차에 따라서, 반응식 5에서 화합물 20으로부터 제조하였다.

[3720] 실시예 91



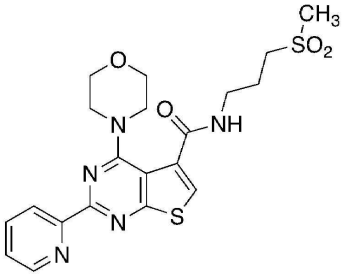
[3721] 목표 화합물을, 단계 E에서 아민으로서 모르폴린 및 단계 G에서 적절한 아민을 사용하여, 단계 E, F 및 G에 대해서 단계 5에 기재된 일반적인 절차에 따라서, 반응식 5에서 화합물 20으로부터 제조하였다.

[3722] 실시예 92

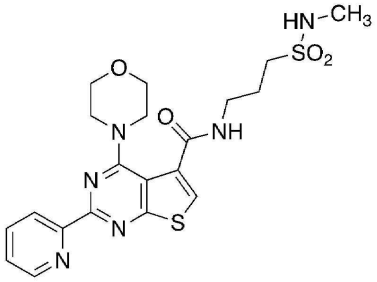


[3723] 목표 화합물을, 단계 E에서 아민으로서 모르폴린 및 단계 G에서 적절한 아민을 사용하여, 단계 E, F 및 G에 대해서 단계 5에 기재된 일반적인 절차에 따라서, 반응식 5에서 화합물 20으로부터 제조하였다.

[3724] 실시예 93

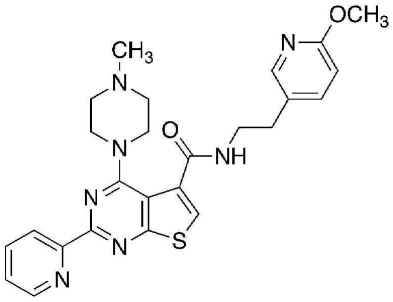


[3725] 목표 화합물을, 단계 E에서 아민으로서 모르폴린 및 단계 G에서 적절한 아민을 사용하여, 단계 E, F 및 G에 대해서 단계 5에 기재된 일반적인 절차에 따라서, 반응식 5에서 화합물 20으로부터 제조하였다.



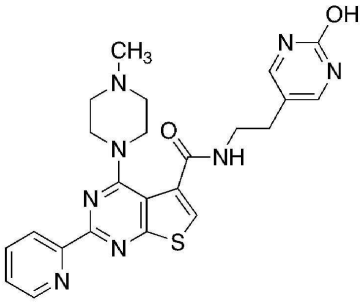
[3726] 실시예 94

[3727] 목표 화합물을, 단계 E에서 아민으로서 모르폴린 및 단계 G에서 적절한 아민을 사용하여, 단계 E, F 및 G에 대해서 단계 5에 기재된 일반적인 절차에 따라서, 반응식 5에서 화합물 20으로부터 제조하였다.



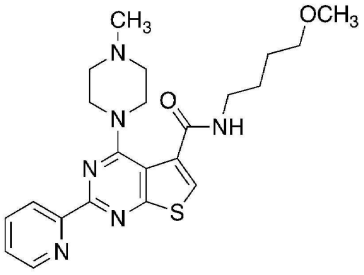
[3728] 실시예 95

[3729] 목표 화합물을, 단계 E에서 아민으로서 N-메틸 피페라진 및 단계 G에서 적절한 아민을 사용하여, 단계 E, F 및 G에 대해서 단계 5에 기재된 일반적인 절차에 따라서, 반응식 5에서 화합물 20으로부터 제조하였다.



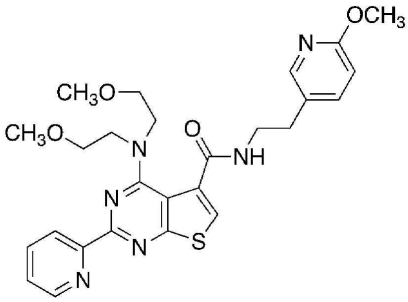
[3730] 실시예 96

[3731] 목표 화합물을, 단계 E에서 아민으로서 N-메틸 피페라진 및 단계 G에서 적절한 아민을 사용하여, 단계 E, F 및 G에 대해서 단계 5에 기재된 일반적인 절차에 따라서, 반응식 5에서 화합물 20으로부터 제조하였다.



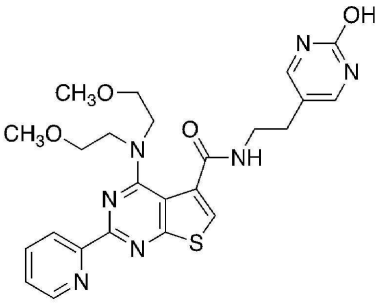
[3732] 실시예 97

[3733] 목표 화합물을, 단계 E에서 아민으로서 N-메틸 피페라진 및 단계 G에서 적절한 아민을 사용하여, 단계 E, F 및 G에 대해서 단계 5에 기재된 일반적인 절차에 따라서, 반응식 5에서 화합물 20으로부터 제조하였다.



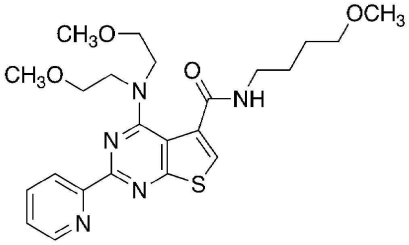
[3734] 실시예 98

[3735] 목표 화합물을, 단계 E에서 아민으로서 비스(2-메톡시에틸)아민 및 단계 G에서 적절한 아민을 사용하여, 단계 E, F 및 G에 대해서 단계 5에 기재된 일반적인 절차에 따라서, 반응식 5에서 화합물 20으로부터 제조하였다.



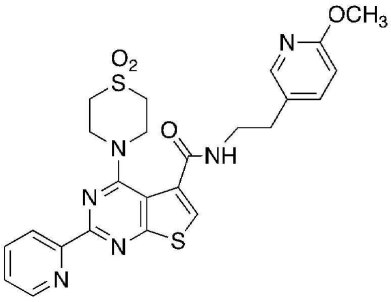
[3736] 실시예 99

[3737] 목표 화합물을, 단계 E에서 아민으로서 비스(2-메톡시에틸)아민 및 단계 G에서 적절한 아민을 사용하여, 단계 E, F 및 G에 대해서 단계 5에 기재된 일반적인 절차에 따라서, 반응식 5에서 화합물 20으로부터 제조하였다.



[3738] 실시예 100

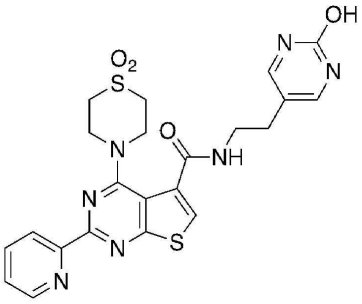
[3739] 목표 화합물을, 단계 E에서 아민으로서 비스(2-메톡시에틸)아민 및 단계 G에서 적절한 아민을 사용하여, 단계 E, F 및 G에 대해서 단계 5에 기재된 일반적인 절차에 따라서, 반응식 5에서 화합물 20으로부터 제조하였다.



[3740] 실시예 101

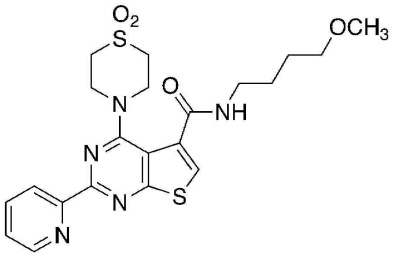
[3741] 목표 화합물을, 단계 E에서 아민으로서 티오모르폴린 1,1-다이옥사이드 및 단계 G에서 적절한 아민을 사용하여, 단계 E, F 및 G에 대해서 단계 5에 기재된 일반적인 절차에 따라서, 반응식 5에서 화합물 20으로부터 제조하였다.

[3742] 실시예 102



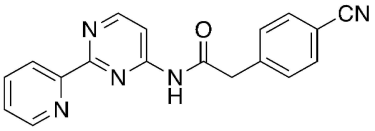
[3743] 목표 화합물을, 단계 E에서 아민으로서 티오모르폴린 1,1-다이옥사이드 및 단계 G에서 적절한 아민을 사용하여, 단계 E, F 및 G에 대해서 단계 5에 기재된 일반적인 절차에 따라서, 반응식 5에서 화합물 20으로부터 제조하였다.

[3744] 실시예 103



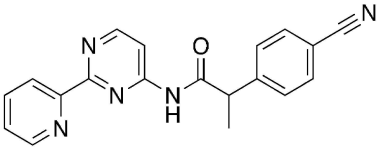
[3745] 목표 화합물을, 단계 E에서 아민으로서 티오모르폴린 1,1-다이옥사이드 및 단계 G에서 적절한 아민을 사용하여, 단계 E, F 및 G에 대해서 단계 5에 기재된 일반적인 절차에 따라서, 반응식 5에서 화합물 20으로부터 제조하였다.

[3746] 실시예 104



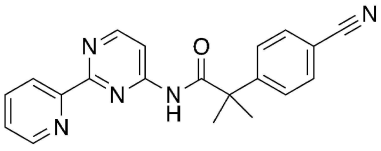
[3747] 목표 화합물을 반응식 6, 단계 B에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 6에서의 화합물 25로부터 제조하였다.

[3748] 실시예 105



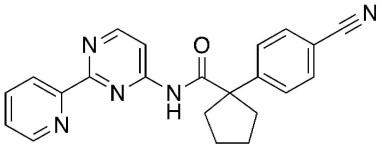
[3749] 목표 화합물을 반응식 6, 단계 B에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 6에서의 화합물 25로부터 제조하였다.

[3750] 실시예 106



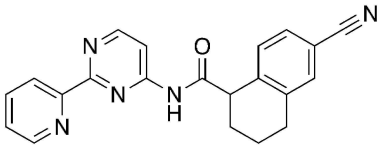
[3751] 목표 화합물을 반응식 6, 단계 B에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 6에서의 화합물 25로부터 제조하였다.

[3752] 실시예 107



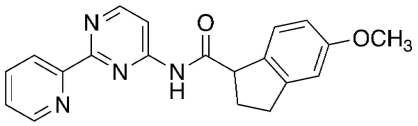
[3753] 목표 화합물을 반응식 6, 단계 B에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 6에서의 화합물 25로부터 제조하였다.

[3754] 실시예 108



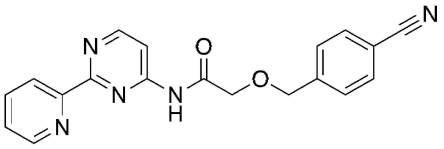
[3755] 목표 화합물을 반응식 6, 단계 B에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 6에서의 화합물 25로부터 제조하였다.

[3756] 실시예 109



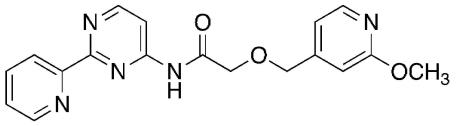
[3757] 목표 화합물을 반응식 6, 단계 B에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 6에서의 화합물 25로부터 제조하였다.

[3758] 실시예 110



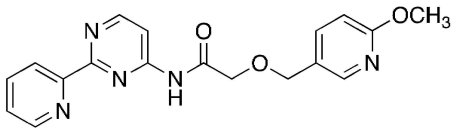
[3759] 목표 화합물을 반응식 6, 단계 B에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 6에서의 화합물 25로부터 제조하였다.

[3760] 실시예 111



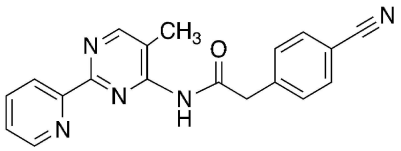
[3761] 목표 화합물을 반응식 6, 단계 B에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 6에서의 화합물 25로부터 제조하였다.

[3762] 실시예 112



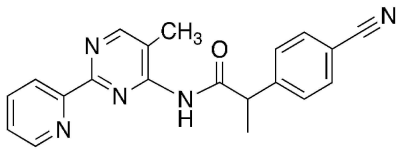
[3763] 목표 화합물을 반응식 6, 단계 B에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 6에서의 화합물 25로부터 제조하였다.

[3764] 실시예 113



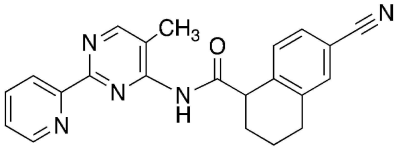
[3765] 목표 화합물을 반응식 7, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 7에서의 화합물 30으로부터 제조하였다.

[3766] 실시예 114



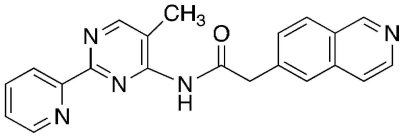
[3767] 목표 화합물을 반응식 7, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 7에서의 화합물 30으로부터 제조하였다.

[3768] 실시예 115



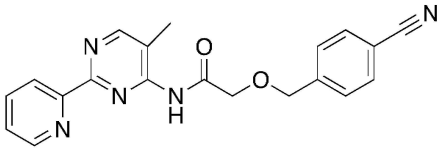
[3769] 목표 화합물을 반응식 7, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 7에서의 화합물 30으로부터 제조하였다.

[3770] 실시예 116



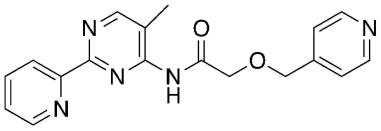
[3771] 목표 화합물을 반응식 7, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 7에서의 화합물 30으로부터 제조하였다.

[3772] 실시예 117



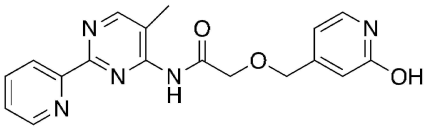
[3773] 목표 화합물을 반응식 7, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 7에서의 화합물 30으로부터 제조하였다.

[3774] 실시예 118



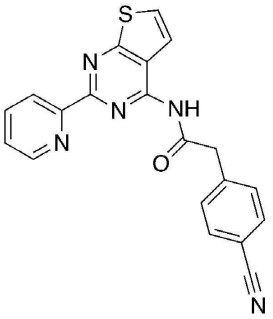
[3775] 목표 화합물을 반응식 7, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 7에서의 화합물 30으로부터 제조하였다.

[3776] 실시예 119

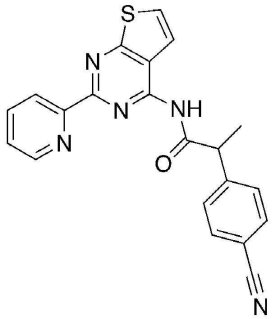


[3777] 목표 화합물을 반응식 7, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 7에서의 화합물 30으로부터 제조하였다.

[3778] 실시예 120

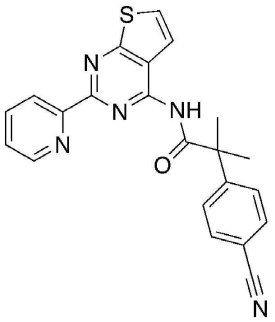


[3779] 목표 화합물을 반응식 8, 단계 C에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 8에서의 화합물 32로부터 제조하였다.



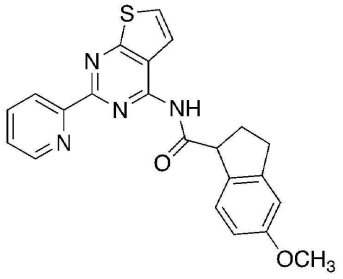
[3780] 실시예 121

[3781] 목표 화합물을 반응식 8, 단계 C에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 8에서의 화합물 32로부터 제조하였다.



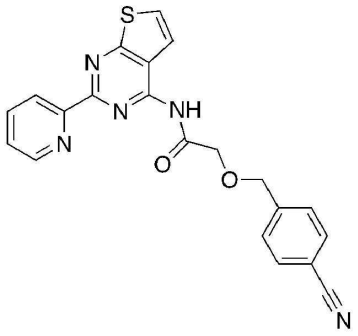
[3782] 실시예 122

[3783] 목표 화합물을 반응식 8, 단계 C에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 8에서의 화합물 32로부터 제조하였다.



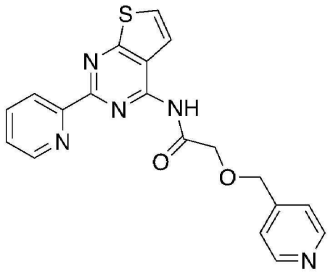
[3784] 실시예 123

[3785] 목표 화합물을 반응식 8, 단계 C에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 8에서의 화합물 32로부터 제조하였다.



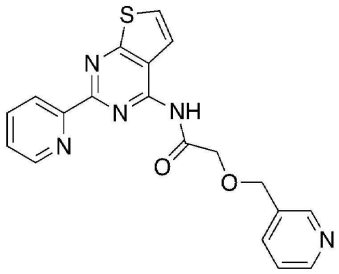
[3786] 실시예 124

[3787] 목표 화합물을 반응식 8, 단계 C에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 8에서의 화합물 32로부터 제조하였다.



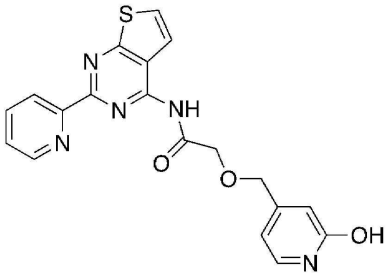
[3788] 실시예 125

[3789] 목표 화합물을 반응식 8, 단계 C에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 8에서의 화합물 32로부터 제조하였다.



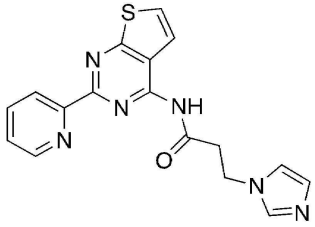
[3790] 실시예 126

[3791] 목표 화합물을 반응식 8, 단계 C에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 8에서의 화합물 32로부터 제조하였다.



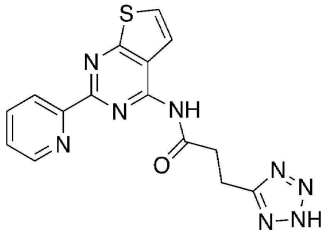
[3792] 실시예 127

[3793] 목표 화합물을 반응식 8, 단계 C에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 8에서의 화합물 32로부터 제조하였다.



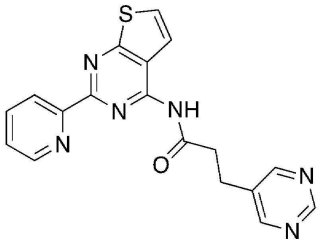
[3794] 실시예 128

[3795] 목표 화합물을 반응식 8, 단계 C에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 8에서의 화합물 32로부터 제조하였다.



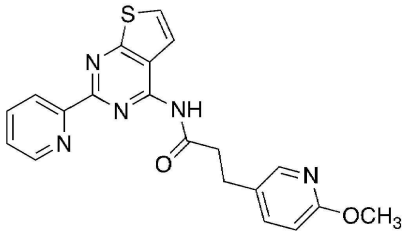
[3796] 실시예 129

[3797] 목표 화합물을 반응식 8, 단계 C에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 8에서의 화합물 32로부터 제조하였다.



[3798] 실시예 130

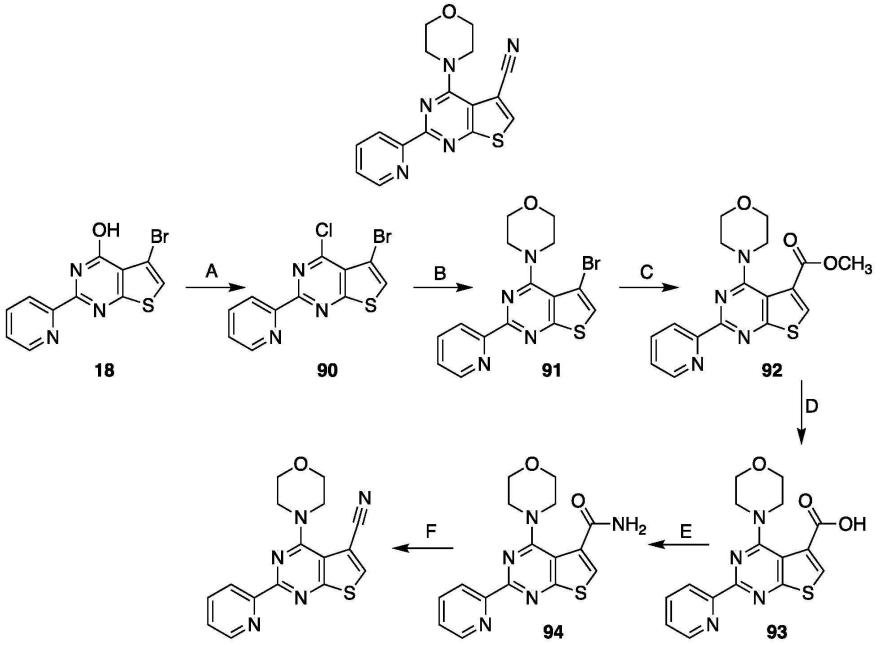
[3799] 목표 화합물을 반응식 8, 단계 C에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 8에서의 화합물 32로부터 제조하였다.



[3800] 실시예 131

[3801] 목표 화합물을 반응식 8, 단계 C에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 8에서의 화합물 32로부터 제조하였다.

[3802] 실시예 132



[3803]

[3804] 단계 A: 반응식 5에 기재된 바와 같이 제조된 화합물 18(40g, 0.13㏖, 1eq.) 및 염화포스포릴(300㎖)을 환류 하에서 24h 동안 가열시켰다. 이어서 반응 혼합물을 건조물로 증발시켰다. 조 잔류물을 CH_2Cl_2에 용해시키고, 빙수 및 5% $NaHCO_3$ 용액으로 주의 깊게 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조물로 증발시켜 충분히 순수한 화합물 90을 황색 분말로서 제공하였다(40g, 수율 95%).

[3805] 단계 B: MeOH(100㎖) 중의 90(10g, 0.031㏖, 1eq)의 교반되는 용액에 모르폴린(8.1g, 0.993㏖, 3eq)을 첨가하고, 반응을 환류 하에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, $CHCl_3$로 추출시켰다. 유기층을 감압 하에서 증발시켜 조 생성물을 제공하였다. 조물질을 용리액으로서 $CHCl_3$:MeCN(1:4)을 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 화합물 91(9.25g, 0.024㏖, 80% 수율)을 수득하였다.

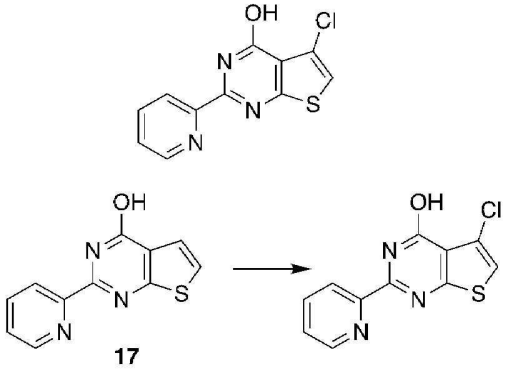
[3806] 단계 C: 메탄올(200㎖) 중의 화합물 91(9g, 0.023㏖) 및 다이클로로메탄과의 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 복합체 CAS95464054(2%㏖)의 혼합물을 밤새 CO(10bar) 하에서 오토클레이브에서 교반

하였다. 반응 혼합물을 여과시키고, 증발시켰다. 생성된 잔류물을 물로 세척하고, 건조시켰다. 92의 수율은 6.55g(0.0184mol, 80% 수율)이었다.

[3807] 단계 D: 화합물 92를 메탄올 중의 NaOH 1M 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 환류 하에서 가열시키고, 증발시켰다. 고체 잔류물을 물에 용해시키고, 3N HCl로 pH 약 4 내지 5까지 산성화시켰다. 형성된 침전물을 여과시키고, 물로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜 93을 제공하였다.

[3808] 단계 E: DMF(10㎖) 중의 93(1g, 2.93mmol, 1eq.)의 용액에 카보닐다이이미다졸(CDI, CAS 530-62-1)(0.568g, 3.51mmol, 1.2eq.)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1h 동안 교반하고, 수성 암모늄(25%)과 혼합하였다. 혼합물을 물로 희석시키고, 침전물을 여과시키고, 공기 건조시켜 화합물 94를 백색 고체(0.9g, 2.63mmol, 90% 수율)로서 제공하였다.

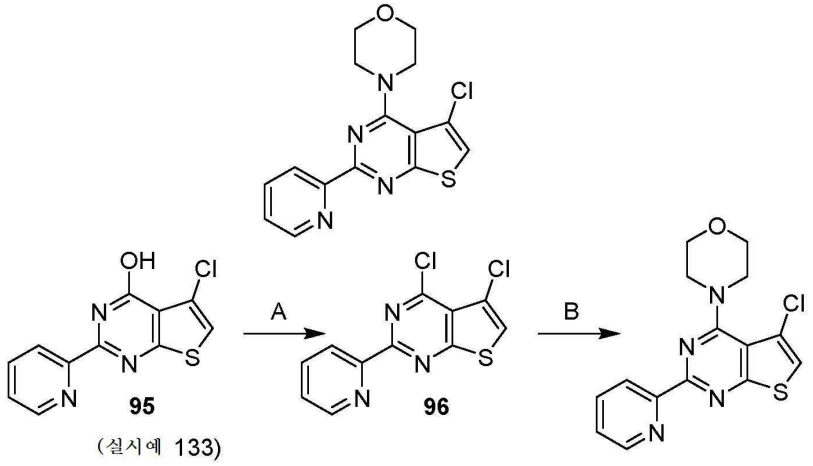
[3809] 단계 F: 5℃에서 트라이플루오로아세트산무수물(0.46g, 2.19mmol,1.5eq.)을 주사기를 통해서 다이클로로메탄 중의 화합물 94(0.5g, 1.46mmol, 1eq.) 및 트라이에틸아민(0.612㎖, 4.39mmol, 3eq.)의 용액에 첨가하였다. 냉각욕을 제거하고, 생성된 용액을 실온까지 가온시키고, 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 물을 잔류물에 첨가하고, 생성물을 다이클로로메탄(3×70㎖)으로 추출시켰다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 건조물로 농축시켰다. 생성물을 실리카겔 상의 플래시 크로마토그래피로 정제시켜 목표 화합물을 밝은 황색 고체(0.435g, 1.348mmol, 92% 수율)로서 수득하였다.



[3810] 실시예 133

[3811] 1L 둥근 바닥 플라스크에 반응식 5, 단계 A에 기재된 바와 같이 제조된 화합물 17(10g, 43.6mmol)을 아세트산(500㎖) 중에 취하고, NCS(6.95g, 52.3mmol, 1.2eq.)를 첨가하였다. 반응을 60℃에서 6시간 동안 가열시켰다. 반응을 이어서 실온까지 냉각시키고, 물로 반응정지시켰다. 형성된 침전물을 여과시키고, 건조시켜 목표 화합물을 회색 분말(9.3g, 35.3mmol, 81% 수율)을 제공하였다.

[3812] 실시예 134



(실시예 133)

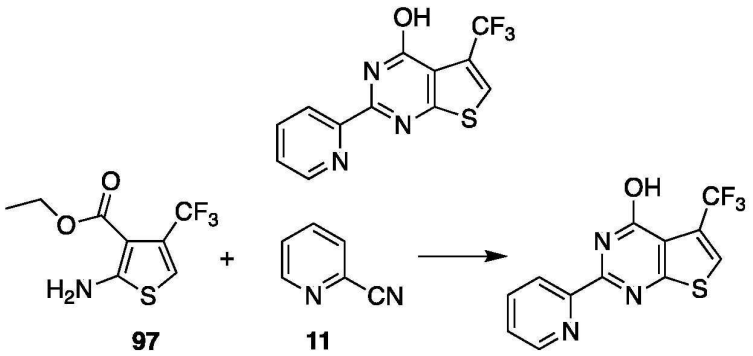
[3813]

[3814] 단계 A: 화합물 95(실시예 133) (20g, 0.076mol, 1eq)및 염화포스포릴(400㎖)을 환류 하에서 24h 동안 가열시켰다. 이어서 반응 혼합물을 건조물로 증발시켰다. 조 잔류물을 CH_2Cl_2에 용해시키고, 빙수 및 5% $NaHCO_3$ 용액으로 주의 깊게 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조물로 증발시켜 충분히 순수한 화합물 96을 황색

분말로서 제공하였다(19.2g, 수율 90%).

[3815] 단계 C: MeOH(30㎖) 중의 96(1g, 3.558mol, 1eq)의 교반되는 용액에 모르폴린(0.93g, 10.67mmol, 3eq)을 첨가하고, 반응을 환류 하에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, $CHCl_3$로 추출시켰다. 유기층을 감압 하에서 증발시켜 조 생성물을 제공하였다. 조물질을 용리액으로서 $CHCl_3$:MeCN(1:4)을 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 목표 화합물(0.896g, 2.70mmol, 76% 수율)을 수득하였다.

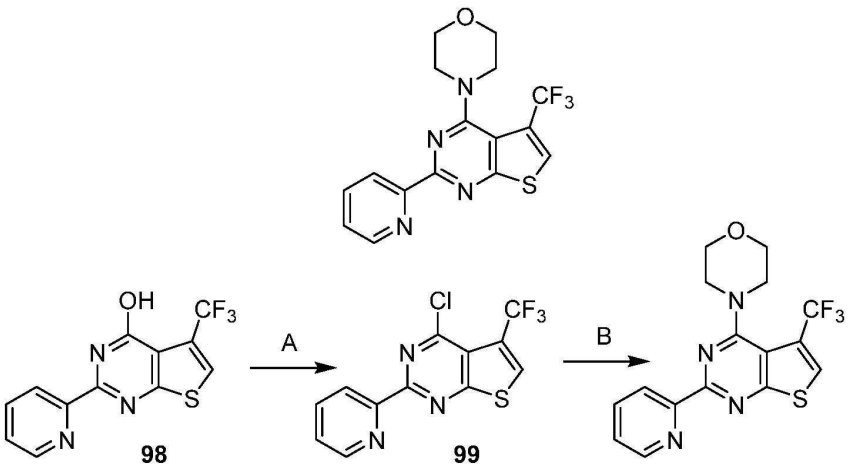
[3816] 실시예 135



[3817]

[3818] 단계 A: 화합물 97(10g, 41.8mmol, 1.0eq) 및 피리딘-2-카보나이트릴 11(5.22g, 50.16mmol, 1.2eq)을 MeOH(150㎖)에서 혼합하였다. 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, 소듐 메톡사이드(6.77g, 125.4mmol, 3eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에서 48h 동안 교반하고, r.t까지 냉각시키고, 물로 희석시키고, AcOH로 산성화시키고, EtOAc로 3회 추출시켰다. 유기층을 감압 하에서 증발시켰다. 잔기를 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 목표 화합물을 밝은 황색 고체(2.2g, 수율 - 17.7%)로서 제공하였다.

[3819] 실시예 136



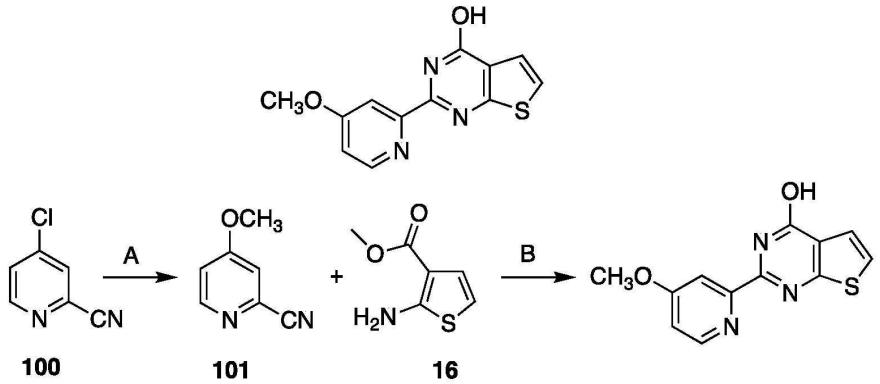
(실시예 135)

[3820]

[3821] 단계 A: 화합물 98(실시예 135)(2.0g, 6.72mmol, 1eq.) 및 염화포스포릴(30㎖)을 환류 하에서 24h 동안 가열시켰다. 이어서 반응 혼합물을 건조물로 증발시켰다. 조 잔류물을 CH_2Cl_2에 용해시키고, 빙수 및 5% $NaHCO_3$ 용액으로 주의 깊게 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조물로 증발시켜 충분히 순수한 화합물 99를 회색 분말로서 제공하였다(2.01g, 수율 95%).

[3822] 단계 B: MeOH 중의 99(1.5g, 4.76mmol)의 교반되는 용액에 모르폴린(1.24g, 14.28mmol, 3eq.)을 첨가하고, 반응을 환류 하에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, $CHCl_3$로 추출시켰다. 유기층을 감압 하에서 증발시켜 조 생성물을 제공하였다. 조물질을 용리액으로서 $CHCl_3$:MeCN(10 - 30%)을 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 목표 화합물(1.25g, 수율 72%)을 백색 고체로서 수득하였다.

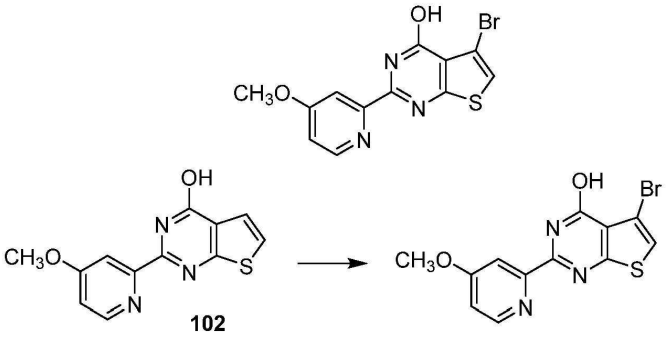
[3823] 실시예 137



[3824]

[3825] 단계 A 및 B: 화합물 100(1,202g, 8,68mmol, 1.0eq)을 메탄올(20mℓ) 중의 소듐 메톡사이드(0,516g, 9,55mmol, 1.1eq)의 냉각된(0℃) 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2h 동안 교반하여 101을 제공하였고, 이어서 0℃까지 냉각시켰다. 화합물 16(1,364g, 8,68mmol, 1.0eq) 및 소듐 메톡사이드(0,516g, 9,55mmol, 1.1eq)를 0℃에서 생성된 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에서 16 내지 18h(TCL에 의해서 모니터링) 동안 교반하고, 냉각시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 물(30mℓ)로 희석시키고, 5% HCl로 pH = 7까지 산성화시키고, CH_2Cl_2(2×50mℓ)로 추출시켰다. 유기층을 물, 포화 염화나트륨으로 세척하고, Na_2SO_4로 세척하고, 여과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 고체를 MTBE로 배산처리하여 목표 화합물(1,1g, 49% 수율)을 제공하였다.

[3826] 실시예 138

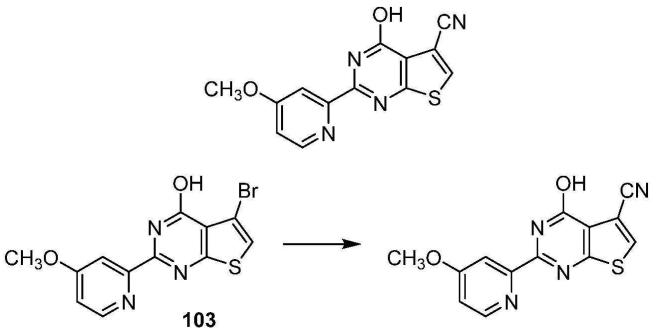


(실시예 137)

[3827]

[3828] 화합물 102(실시예 137)(1.38g, 5.32mmol) 및 NaOAc(0.873g, 10.64mmol)를 아세트산(10mℓ)에 용해시켰다. 혼합물에 Br_2(0.936g, 5,86mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16 내지 18h 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 냉각시키고, 건조물로 증발시켰다. 잔류물을 물(50mℓ)로 침전시키고, 여과시키고, 아이소프로필 알코올, 헥산으로 순차적으로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜 1.2g의 목표 화합물을 황색 고체로서 제공하였다(67% 수율).

[3829] 실시예 139

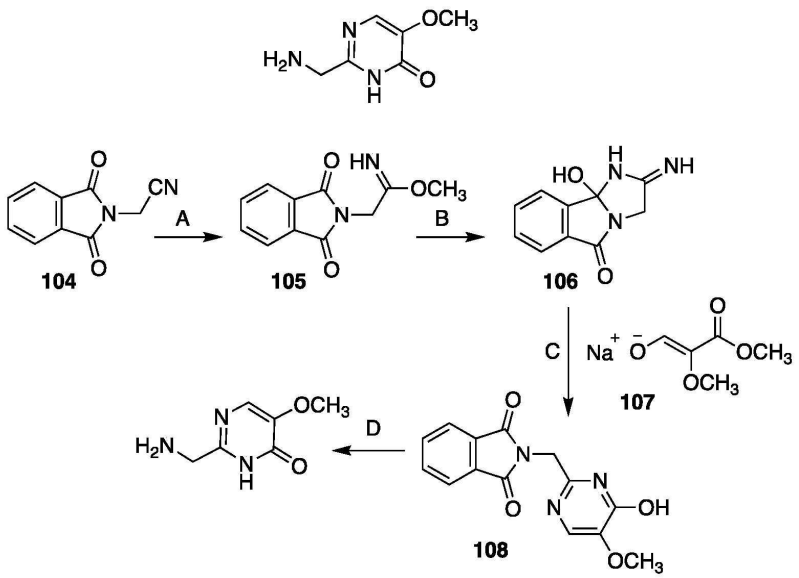


103
(실시예 138)

[3830]

[3831] 103(실시예 138)(0.3g, 0.88mmol) 및 CuCN(0.236g, 2.64mmol)의 혼합물을 150℃에서 3h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 수성 암모니아 용액 25%(20mℓ)으로 희석시키고, CH_2Cl_2(2×50mℓ)로 추출시켰다. 유기층을 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조물로 증발시켰다. 잔류물을 HPLC로 정제시켜 목표 화합물(11mg, 67% 수율)을 제공하였다.

[3832] 실시예 140



[3833]

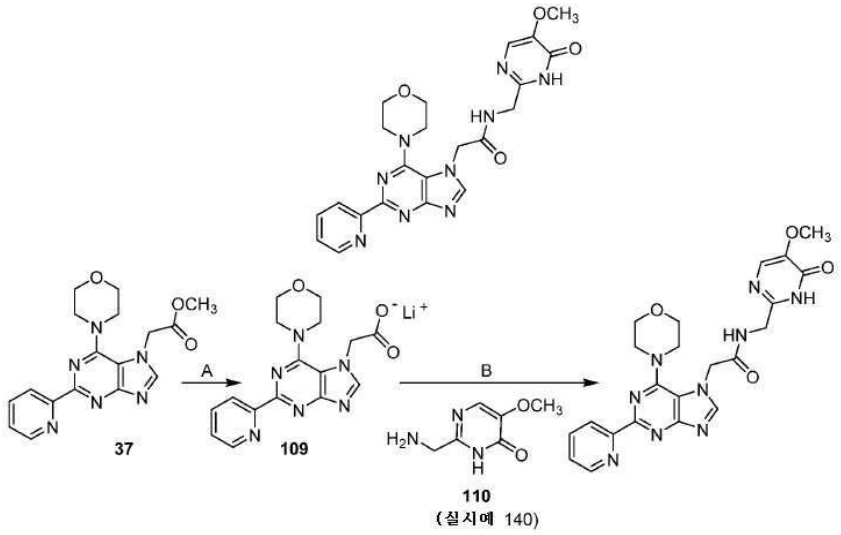
[3834] 단계 A: 1,3-다이옥소-1,3다이하이드로-이소인돌-2-일)-아세토나이트릴 104(20g, 106.8mmol)을 다이옥산(200mℓ) 중의 4N HCl에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 교반하고, MeOH(20mℓ)를 첨가하였다. 용액이 곧바로 탁해졌다. 침전물을 수집하고, 에터로 세척하여 18g(66%)의 105를 제공하였다.

[3835] 단계 B: MeOH(270mℓ) 중의 105(18g, 70.7mmol)의 현탁액을 포화 NH_3/MeOH 용액에 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 교반하고, 이어서 실온까지 가온시켰다. 모든 휘발성 물질에 제거된 후, 생성물 106을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[3836] 단계 C: 화합물 106(16.95g, 70.7mmol) 및 3-하이드록시-2-메톡시-아크릴산 메틸 에스터 107(13.07g, 84.84mmol)의 나트륨염을 MeOH(500mℓ) 중에서 혼합하고, 실온에서 2h 동안 교반하고, 이어서 밤새 환류 가열시켰다. 조 혼합물을 여과시켰다. 여과액을 농축시킨 후, 생성된 잔류물을 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 1g(5% 수율)의 108을 수득하였다.

[3837] 단계 D: 하이드라진(4mℓ)을 EtOH(15mℓ) 중의 108(0.5g, 1.75mmol)의 현탁액에 첨가하고, 혼합물을 교반하였다. 반응의 완결을 TCL로 모니터링하였다. 침전물을 여과시키고, 여과액을 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 10mg(4% 수율)의 목표 화합물을 수득하였다.

[3838] 실시예 141

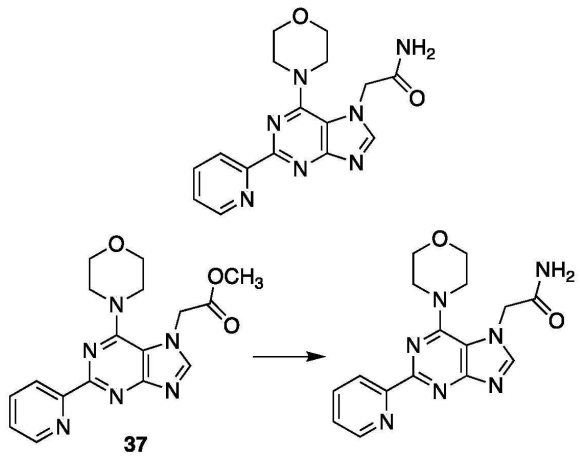


[3839]

[3840] 단계 A: 수산화리튬(0.025g, 0.6mmol)을 THF/물(1:1, 20mℓ) 중의 반응식 9에 기재된 바와 같이 제조된 37(0.14g, 0.4mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물인 화합물 109를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3841] 단계 B: HATU(CAS [148893-10-1], 0.168g, 0.44mmol, 0.1eq.), DIPEA 및 화합물 110(실시예 140)을 DMF(20mℓ) 중의 리튬 염 109(0.139g, 0.4mmol)의 용액에 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 HPLC로 정제시켜 목표 화합물(0.01g, 5% 수율)을 수득하였다.

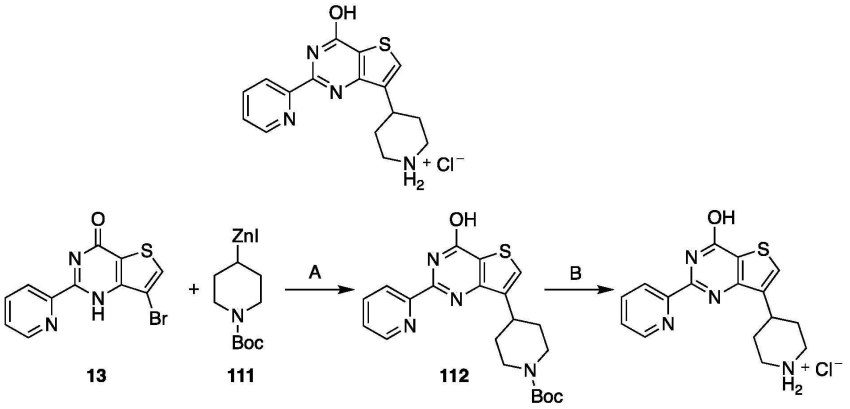
[3842] 실시예 142



[3843]

[3844] MeOH(5mℓ) 중의 반응식 9, 단계 C에 기재된 바와 같이 제조된 37(0.07g, 0.2mmol)의 현탁액을 포화 NH_3/MeOH 용액에 첨가하였다. 혼합물을 12h 동안 실온에서 교반하였다. 침전물을 수집하고, 에터로 세척하여 0.01g(15% 수율)의 목표 화합물을 제공하였다.

[3845] 실시예 143

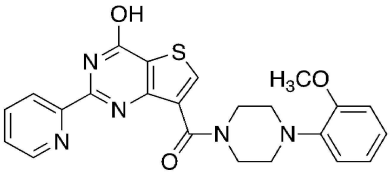


[3846]

[3847] 단계 A: 500㎖의 플라스크에 13(1g, 3.25mmol, 1eq.), [1,1'비스(다이페닐포스피노)-페로센]다이클로로팔라듐(II)-다이클로로메탄 복합체(0.132g, 0.16mmol, 0.05eq.), 아이오딘화제1구리(0.061g, 0.32mmol, 0.1eq.) 및 THF(50㎖)를 충전시켰다. 생성된 혼합물을 진공/질소 퍼지로 번갈아 탈기시켰다. 이어서, 여과된 4-피페리딜아연 아이오다이드 용액 111(9.75mmol, 문헌[*J. Org. Chem. 2004, 69, 5120-5123*]에 기재된 바와 같이 제조됨)을 첨가하였다. 혼합물을 한번 더 탈기시키고, 이어서 환류 하에서 24h 동안 가열시켰다. 이어서 반응 혼합물을 20℃까지 냉각시키고, MTBE(메틸 tert-부틸 에터, 130㎖) 및 1N 염화암모늄(130㎖)으로 처리하였다. 혼합물을 20 내지 30℃에서 30min 동안 교반하고, 이어서 여과시켰다. 하부 수성층을 배출시키고, 남아있는 유기층을 포화 수성 NH_4Cl(50㎖)로 처리하고, 30min 동안 교반하였다. 정치 후, 하부 수성층을 제거하고, 유기층을 수집하였다. 이어서 생성된 유기 용액을 작은 SiO_2 패드로 여과시켰다. SiO_2 패드를 MTBE(25㎖)로 세척하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 HPLC로 정제시켰다(0.202g, 0.49mmol, 112 15% 수율).

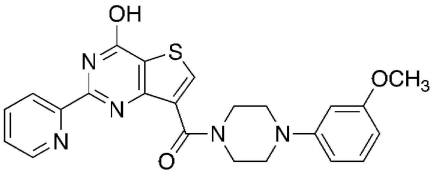
[3848] 단계 B: 112(0.1g, 0.243mmol) 및 6N 수성 HCl(5㎖)의 혼합물을 50℃에서 5h 동안 교반하였다. 생성된 용액을 건조물로 증발시켰다. 잔류물을 다이옥산으로 배산처리하고, 진공 하에서 건조시켜 목표 화합물을 제공하였다. 수율은 80%(0.84g, 0.242mmol)였다.

[3849] 실시예 144



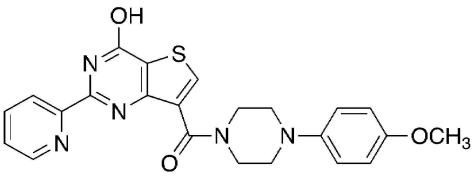
[3850] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

[3851] 실시예 145



[3852] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

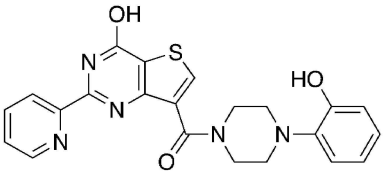
[3853] 실시예 146



[3854] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합

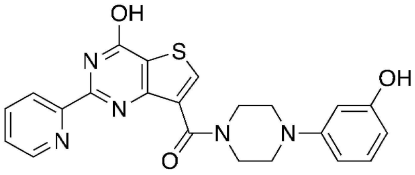
물 15로부터 제조하였다.

[3855] 실시예 147



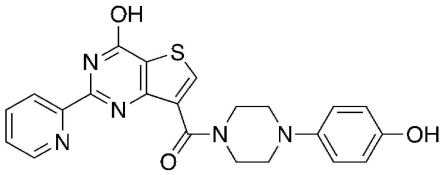
[3856] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

[3857] 실시예 148



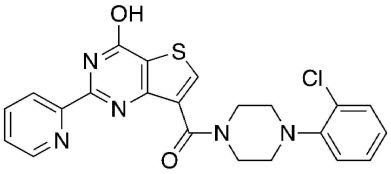
[3858] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

[3859] 실시예 149



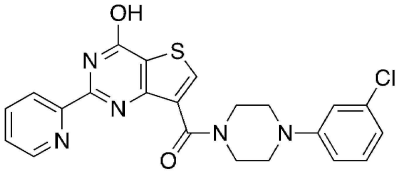
[3860] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

[3861] 실시예 150



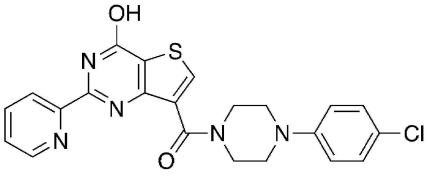
[3862] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

[3863] 실시예 151



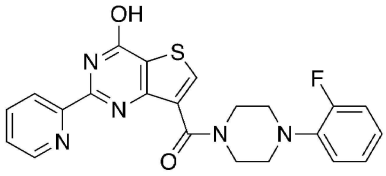
[3864] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

[3865] 실시예 152



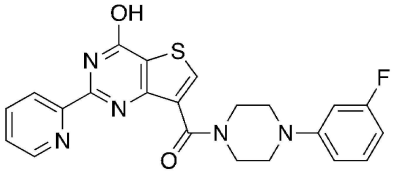
[3866] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

[3867] 실시예 153



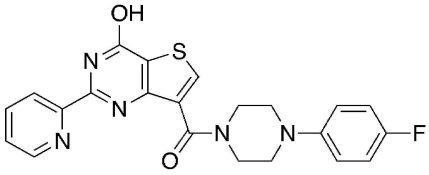
[3868] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

[3869] 실시예 154



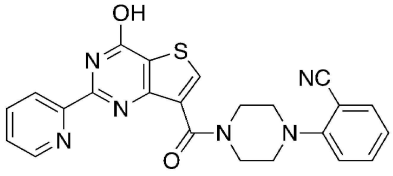
[3870] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

[3871] 실시예 155



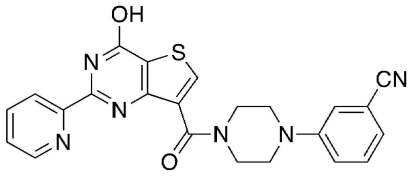
[3872] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

[3873] 실시예 156



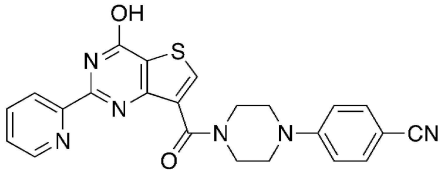
[3874] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

[3875] 실시예 157

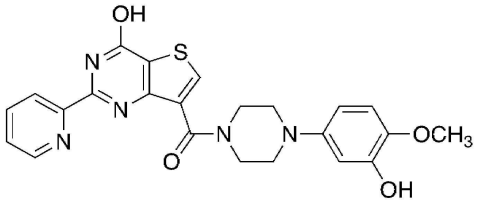


[3876] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

[3877] 실시예 158

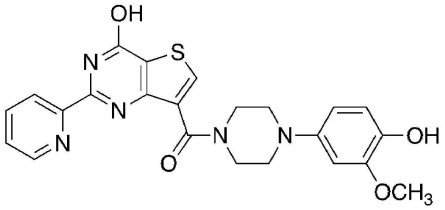


[3878] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.



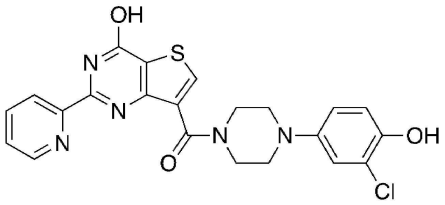
[3879] 실시예 159

[3880] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.



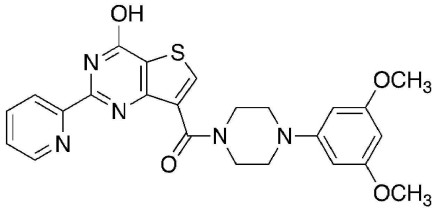
[3881] 실시예 160

[3882] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.



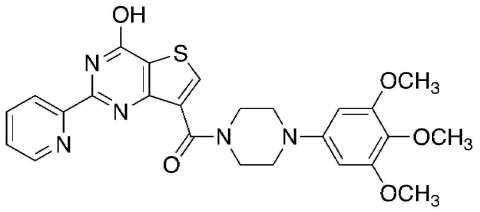
[3883] 실시예 161

[3884] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.



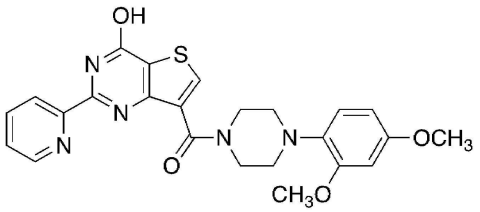
[3885] 실시예 162

[3886] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.



[3887] 실시예 163

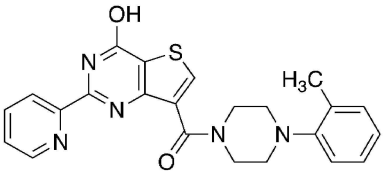
[3888] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.



[3889] 실시예 164

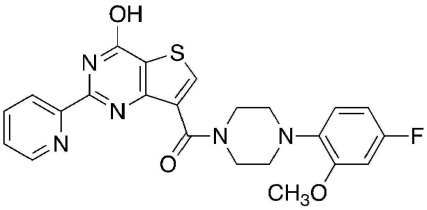
[3890] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

[3891] 실시예 165



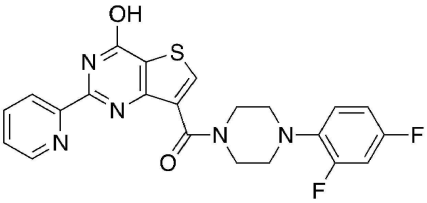
[3892] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

[3893] 실시예 166



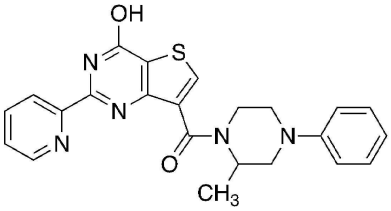
[3894] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

[3895] 실시예 167



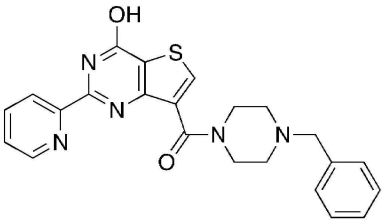
[3896] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

[3897] 실시예 168

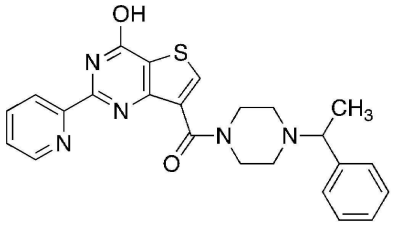


[3898] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

[3899] 실시예 169

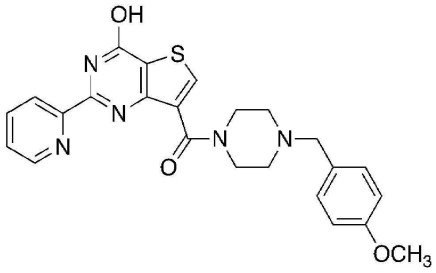


[3900] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.



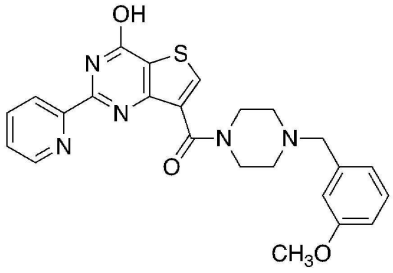
[3901] 실시예 170

[3902] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.



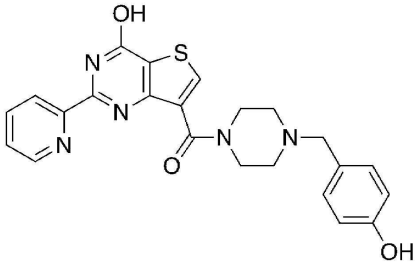
[3903] 실시예 171

[3904] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.



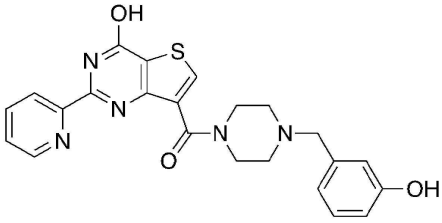
[3905] 실시예 172

[3906] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.



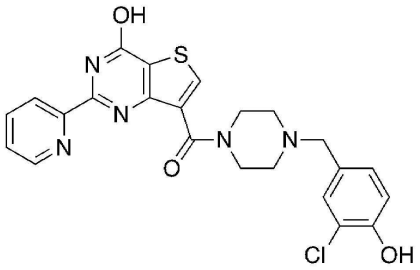
[3907] 실시예 173

[3908] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.



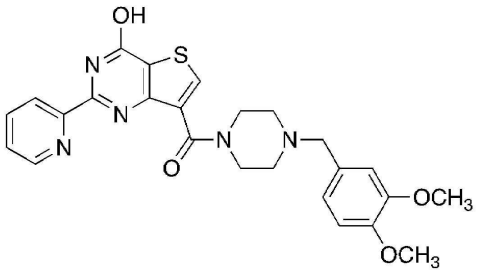
[3909] 실시예 174

[3910] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.



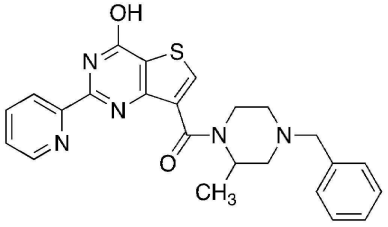
[3911] 실시예 175

[3912] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.



[3913] 실시예 176

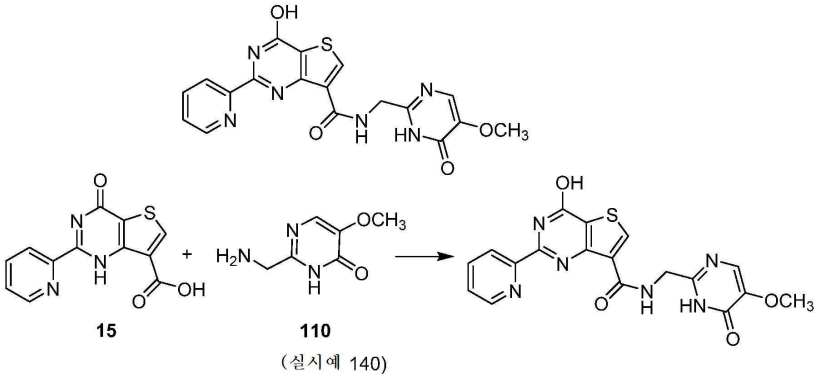
[3914] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.



[3915] 실시예 177

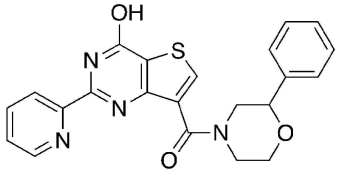
[3916] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

[3917] 실시예 178



[3918]

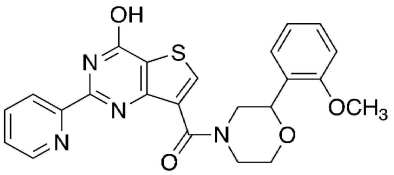
[3919] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 아민 110(실시예 140)을 사용하여, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.



[3920] 실시예 179

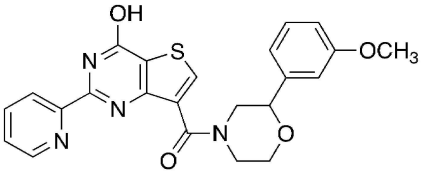
[3921] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

[3922] 실시예 180



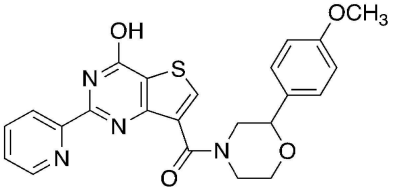
[3923] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

[3924] 실시예 181



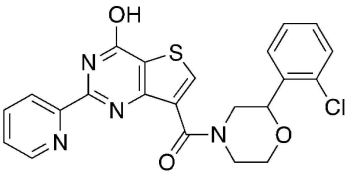
[3925] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

[3926] 실시예 182



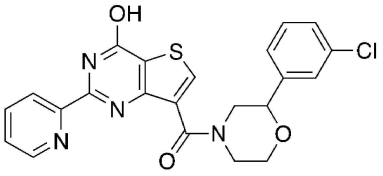
[3927] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

[3928] 실시예 183



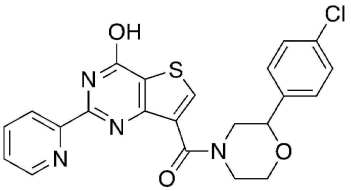
[3929] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

[3930] 실시예 184



[3931] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

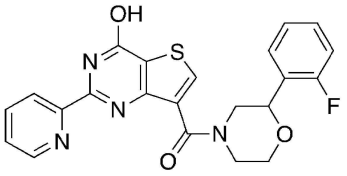
[3932] 실시예 185



[3933] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합

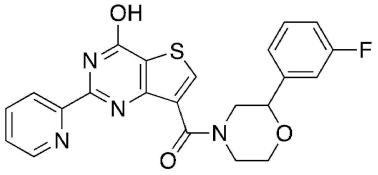
물 15로부터 제조하였다.

[3934] 실시예 186



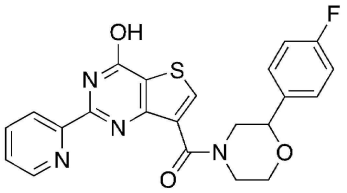
[3935] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

[3936] 실시예 187



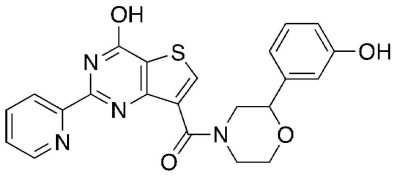
[3937] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

[3938] 실시예 188



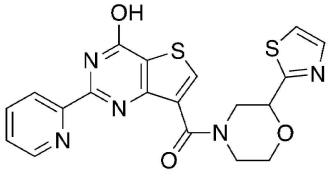
[3939] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

[3940] 실시예 189



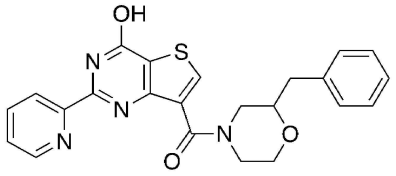
[3941] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

[3942] 실시예 190



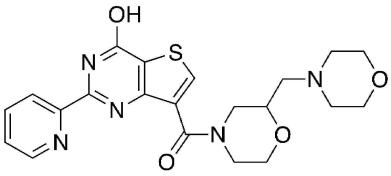
[3943] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

[3944] 실시예 191



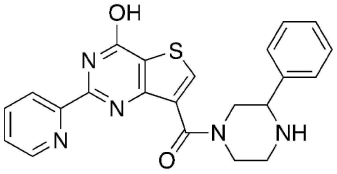
[3945] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

[3946] 실시예 192



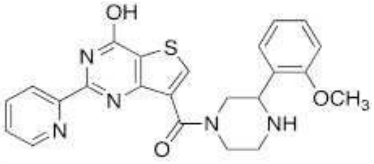
[3947] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

[3948] 실시예 193



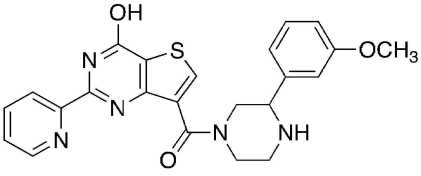
[3949] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

[3950] 실시예 194



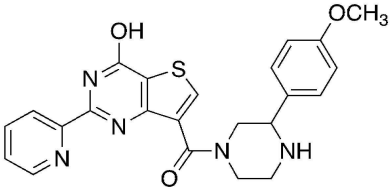
[3951] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

[3952] 실시예 195



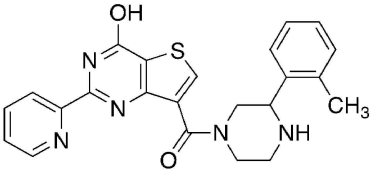
[3953] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

[3954] 실시예 196



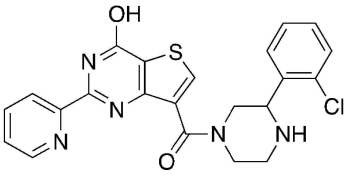
[3955] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

[3956] 실시예 197



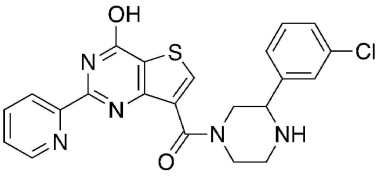
[3957] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

[3958] 실시예 198



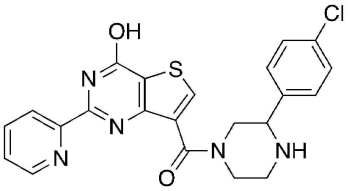
[3959] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

[3960] 실시예 199



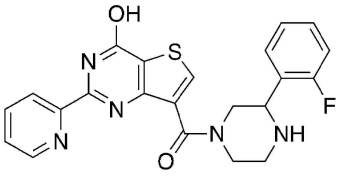
[3961] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

[3962] 실시예 200



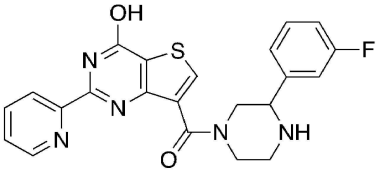
[3963] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

[3964] 실시예 201



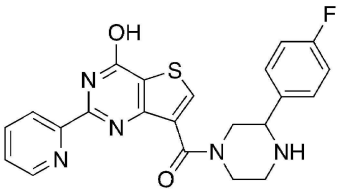
[3965] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

[3966] 실시예 202



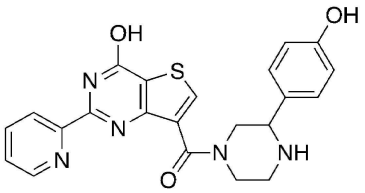
[3967] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

[3968] 실시예 203



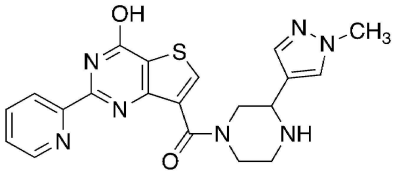
[3969] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

[3970] 실시예 204



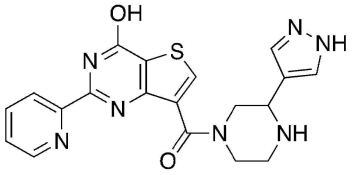
[3971] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

[3972] 실시예 205



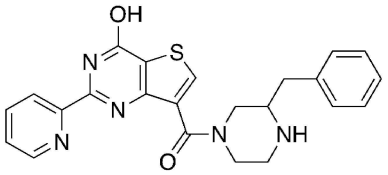
[3973] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

[3974] 실시예 206



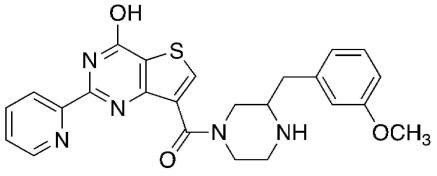
[3975] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

[3976] 실시예 207



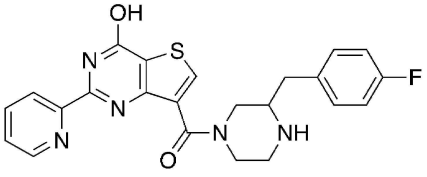
[3977] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

[3978] 실시예 208



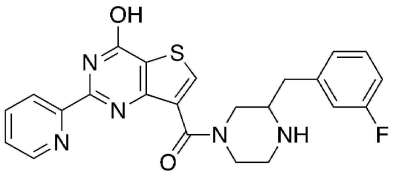
[3979] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

[3980] 실시예 209



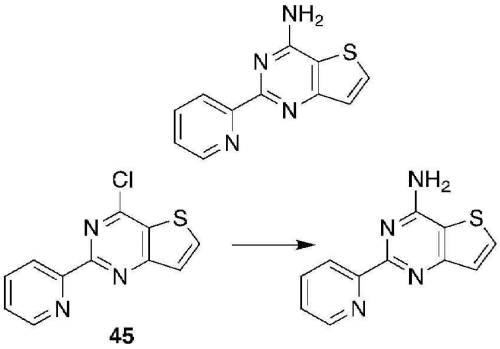
[3981] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

[3982] 실시예 210



[3983] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

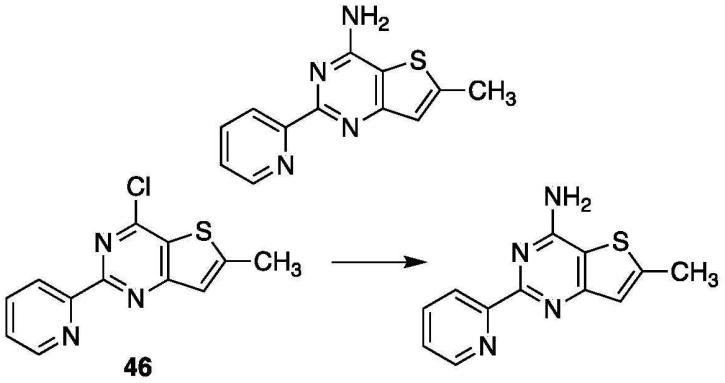
[3984] 실시예 211



[3985]

[3986] 목표 화합물을 화합물 32의 제조를 위한 반응식 8, 단계 B와 유사한 절차를 사용하여 반응식 10, 단계 E에 기재된 바와 같이 합성된 화합물 45로부터 제조하였다.

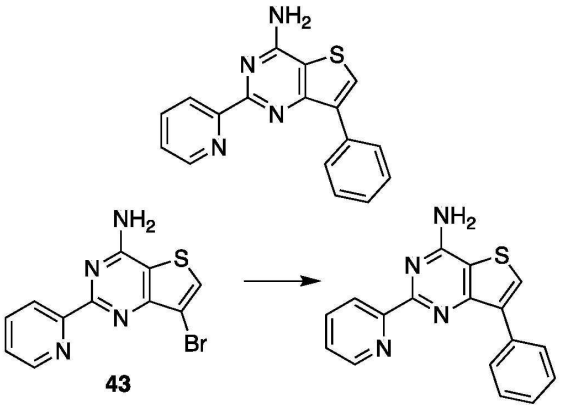
[3987] 실시예 212



[3988]

[3989] 목표 화합물을 화합물 32의 제조를 위한 반응식 8, 단계 B와 유사한 절차를 사용하여 반응식 10, 단계 E에 기재된 바와 같이 제조된 화합물 46으로부터 제조하였다.

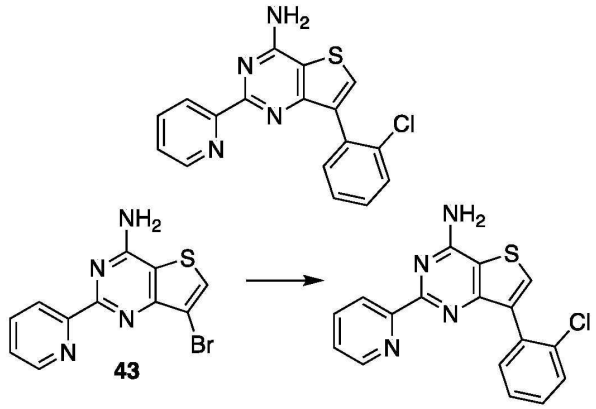
[3990] 실시예 213



[3991]

[3992] 반응을 100mg 규모로 수행하였다. 다이옥산(3mℓ)과 H_2O(1mℓ)의 혼합물 중의 반응식 10, 단계 D에 기재된 바와 같이 제조된 화합물 43(1eq.), 아릴 붕산(1.5eq.), K_2CO_3(3eq.) 및 [1,1'비스(다이페닐포스피노)-페로센]다이클로로팔라듐(II)-다이클로로메탄 복합체(0.05eq.)를 밤새 아르곤 분위기 하에서 95℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 혼합물을 CH_2Cl_2로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기층을 증발시키고, 진공 하에서 건조시켰다. 잔류물을 HPLC로 정제시켜 표제 화합물을 수득하였다(수율: 30-40%).

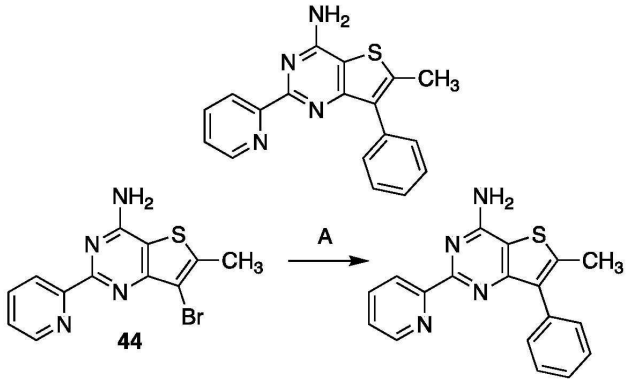
[3993] 실시예 214



[3994]

[3995] 반응을 100mg 규모로 수행하였다. 다이옥산(3mℓ)과 H_2O(1mℓ)의 혼합물 중의 반응식 10, 단계 D에 기재된 바와 같이 제조된 화합물 43(1eq.), 아릴 붕산(1.5eq.), K_2CO_3(3eq.) 및 [1,1'비스(다이페닐포스피노)-페로센]다이클로로팔라듐(II)-다이클로로메탄 복합체(0.05eq.)를 밤새 아르곤 분위기 하에서 95℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 혼합물을 CH_2Cl_2로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기층을 증발시키고, 진공 하에서 건조시켰다. 잔류물을 HPLC로 정제시켜 표제 화합물을 수득하였다(수율: 30-40%).

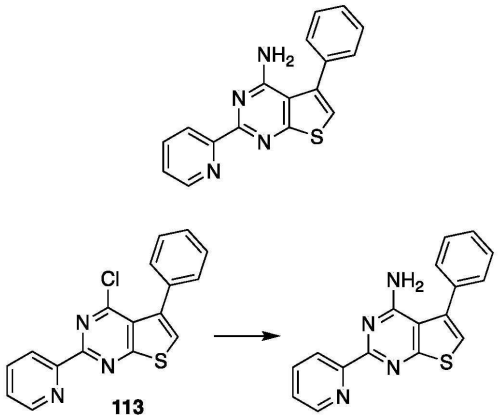
[3996] 실시예 215



[3997]

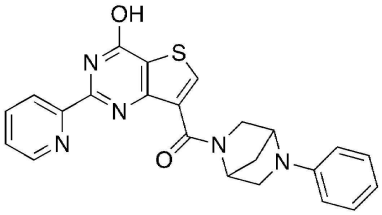
[3998] 반응을 100mg 규모로 수행하였다. 다이옥산(3mℓ)과 H_2O(1mℓ)의 혼합물 중의 반응식 10, 단계 D에 기재된 바와 같이 제조된 화합물 44(1eq.), 아릴 붕산(1.5eq.), K_2CO_3(3eq.) 및 [1,1'비스(다이페닐포스피노)-페로센]다이클로로팔라듐(II)-다이클로로메탄 복합체(0.05eq.)를 밤새 아르곤 분위기 하에서 95℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 혼합물을 CH_2Cl_2로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기층을 증발시키고, 진공 하에서 건조시켰다. 잔류물을 HPLC로 정제시켜 표제 화합물을 수득하였다(수율: 30-40%).

[3999] 실시예 216



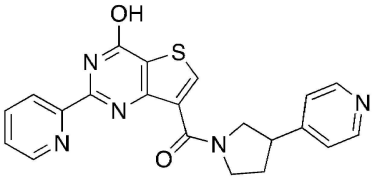
[4000]

[4001] 목표 화합물을 화합물 32의 제조를 위한 반응식 8, 단계 B와 유사한 절차를 사용하여 화합물 113으로부터 제조하였다.



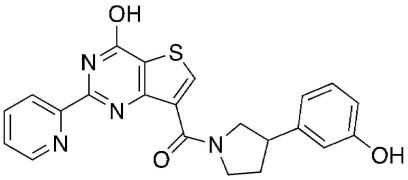
[4002] 실시예 217

[4003] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.



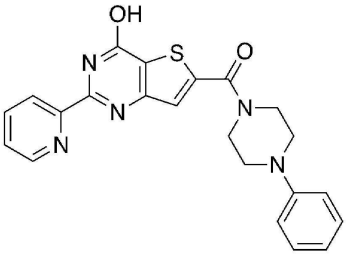
[4004] 실시예 218

[4005] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.



[4006] 실시예 219

[4007] 목표 화합물을 반응식 3, 단계 E에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 3에서의 화합물 15로부터 제조하였다.

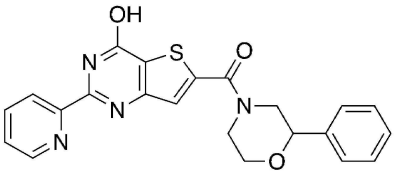


[4008] 실시예 220

[4009] 목표 화합물을 반응식 11, 단계 D에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 11에서의 화

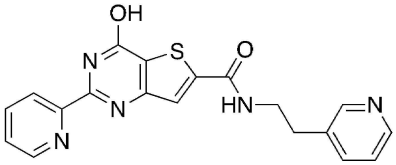
합물 50으로부터 제조하였다.

[4010] 실시예 221



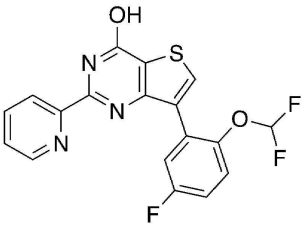
[4011] 목표 화합물을 반응식 11, 단계 D에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 11에서의 화합물 50으로부터 제조하였다.

[4012] 실시예 222



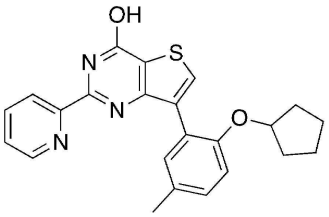
[4013] 목표 화합물을 반응식 11, 단계 D에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 11에서의 화합물 50으로부터 제조하였다.

[4014] 실시예 223



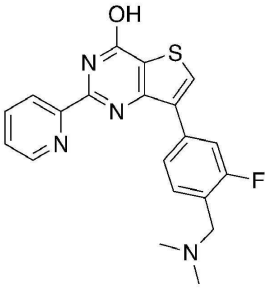
[4015] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 13으로부터 제조하였다.

[4016] 실시예 224

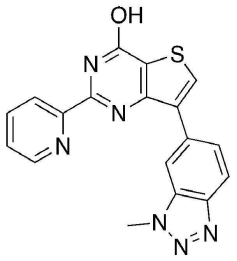


[4017] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 13으로부터 제조하였다.

[4018] 실시예 225

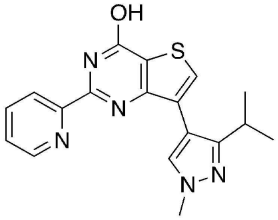


[4019] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 13으로부터 제조하였다.



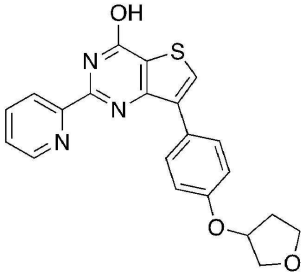
[4020] 실시예 226

[4021] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 13으로부터 제조하였다.



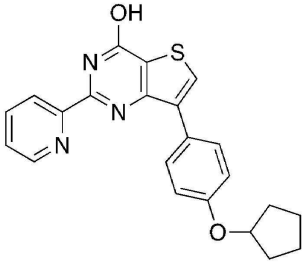
[4022] 실시예 227

[4023] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 13으로부터 제조하였다.



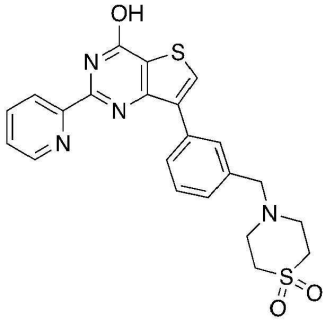
[4024] 실시예 228

[4025] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 13으로부터 제조하였다.



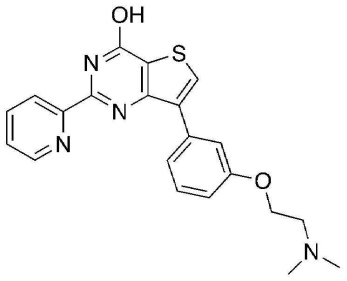
[4026] 실시예 229

[4027] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 13으로부터 제조하였다.



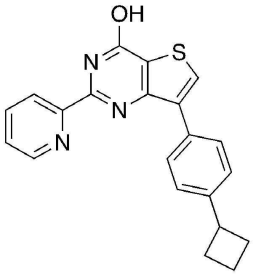
[4028] 실시예 230

[4029] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 13으로부터 제조하였다.



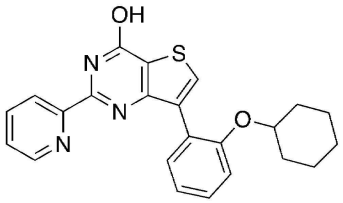
[4030] 실시예 231

[4031] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 13으로부터 제조하였다.



[4032] 실시예 232

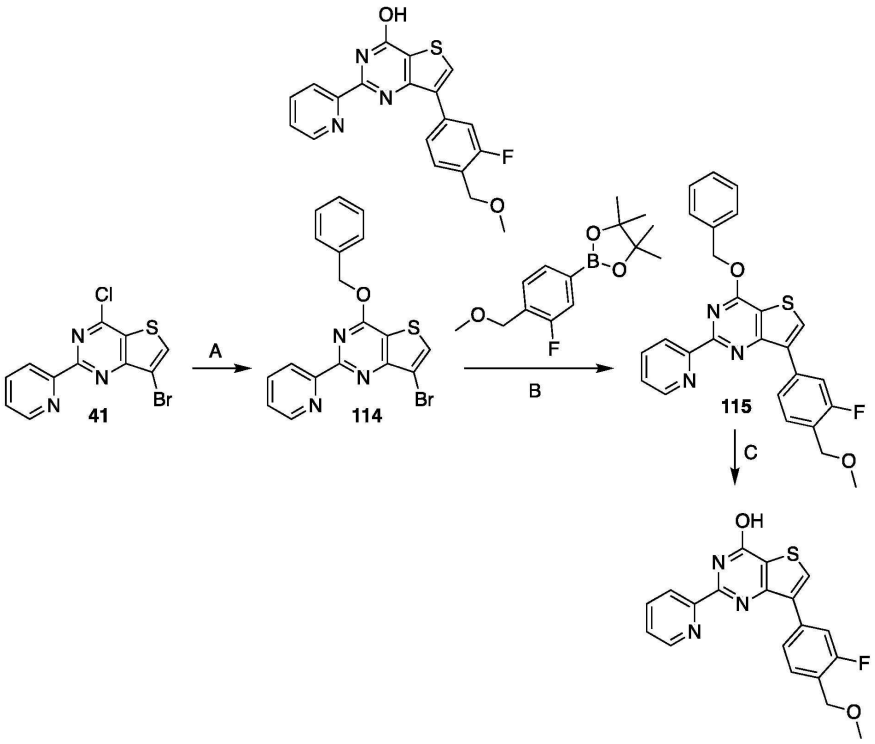
[4033] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 13으로부터 제조하였다.



[4034] 실시예 233

[4035] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 13으로부터 제조하였다.

[4036] 실시예 234



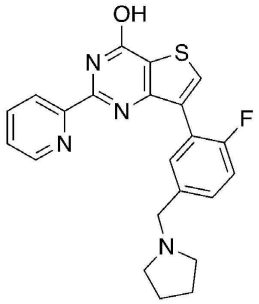
[4037]

[4038] 단계 A: 나트륨(2.8g, 0.122㏖, 2eq)을 DMF(400㎖)가 존재하는 경우 벤질 알코올 용액(13.1g, 0.122㏖ 2eq)에

나누어 첨가하였다. 나트륨 금속 모두가 사라지면, 반응식 10, 단계 C에서 제조된 화합물 41(20g, 0.061㏖, 1eq)을 첨가하고, 혼합물을 주변 온도에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 희석시키고, 다이에틸 에터로 추출시켰다. 유기층을 물, 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과시키고, 용매를 감압 하에서 제거하여 표제 화합물 114(19.6g, 수율 81%)을 주황색 고체로서 제공하였고, 이것을 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

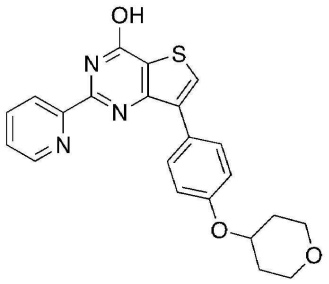
[4039] 단계 B: 다이옥산(3㎖)과 H_2O(1㎖)의 혼합물 중의 화합물 114(1eq.), 아릴 붕산(1.5eq.), K_2CO_3(3eq.) 및 [1,1'비스(다이페닐포스피노)-페로센]다이클로로팔라듐(II)-다이클로로메탄 복합체(0.05eq.)의 혼합물을 밤새 아르곤 분위기 하에서 95℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 혼합물을 CH_2Cl_2로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기층을 증발시키고, 진공 하에서 건조시켰다. 잔류물을 HPLC로 정제시켜 화합물 115를 50% 수율로 수득하였다.

[4040] 단계 C: 메탄올(200㎖) 중의 화합물 115 및 Pd/C(10%)를 50atm의 수소 하에서 24h 동안 수소화시켰다. 이어서, 혼합물을 여과시키고, 여과액을 건조물로 증발시켜 목표 화합물을 90% 수율로 제공하였다(2g 규모).



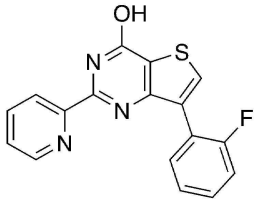
[4041] 실시예 235

[4042] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 13으로부터 제조하였다.



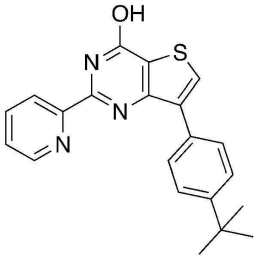
[4043] 실시예 236

[4044] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 13으로부터 제조하였다.



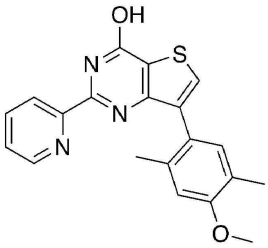
[4045] 실시예 237

[4046] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 13으로부터 제조하였다.



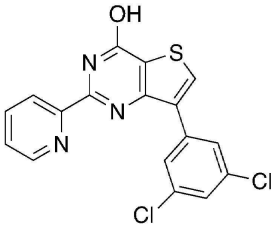
[4047] 실시예 238

[4048] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 13으로부터 제조하였다.



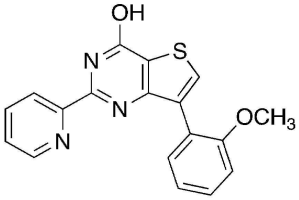
[4049] 실시예 239

[4050] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 13으로부터 제조하였다.



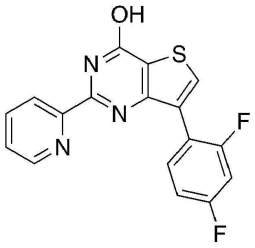
[4051] 실시예 240

[4052] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 13으로부터 제조하였다.



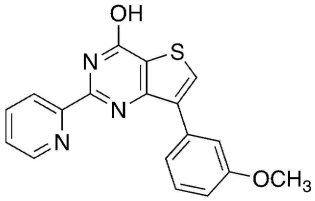
[4053] 실시예 241

[4054] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 13으로부터 제조하였다.



[4055] 실시예 242

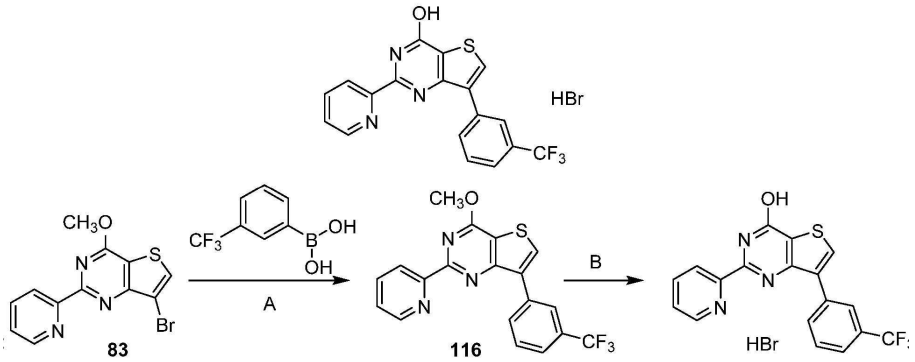
[4056] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 13으로부터 제조하였다.



[4057] 실시예 243

[4058] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 13으로부터 제조하였다.

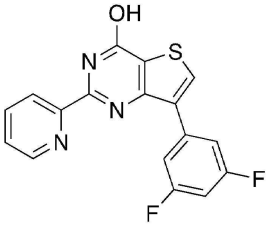
[4059] 실시예 244



[4060]

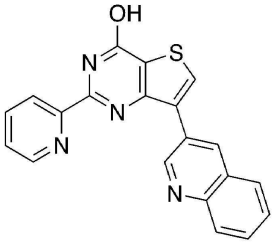
[4061] 단계 A: 다이옥산(300㎖)과 H_2O(300㎖)의 혼합물 중의 화합물 83(실시예 65, 단계 D에서 제조됨)(5g, 1eq.), (3-(트라이플루오로메틸)페닐)붕산(4.44g, 1.5eq.), K_2CO_3(2.15g, 3eq.) 및 [1,1'비스(다이페닐포스피노)-페로센]다이클로로팔라듐(II)-다이클로로메탄 복합체(0.623g, 0.05eq.)의 혼합물을 밤새 아르곤 분위기 하에서 95℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 혼합물을 CH_2Cl_2로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기층을 증발시키고, 진공 하에서 건조시켰다. 잔류물을 HPLC로 정제시켜 화합물 116(1.3g, 22% 수율)을 수득하였다.

[4062] 단계 B: 화합물 116(1.3g)을 수성 58% HBr 용액(100㎖) 중에서 100℃에서 24h 동안 가열시켰다. 이어서, 혼합물을 건조물로 증발시키고, 생성물을 에틸 아세테이트로 침전시켜 목표 화합물을 백색 고체(HBr, 1.4g, 89%)로서 제공하였다.



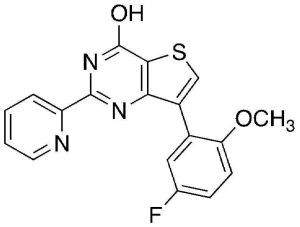
[4063] 실시예 245

[4064] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 13으로부터 제조하였다.



[4065] 실시예 246

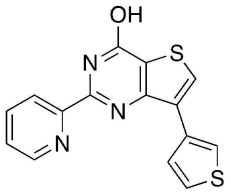
[4066] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 13으로부터 제조하였다.



[4067] 실시예 247

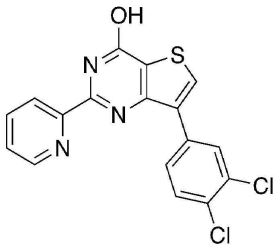
[4068] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 13으로부터 제조하였다.

[4069] 실시예 248



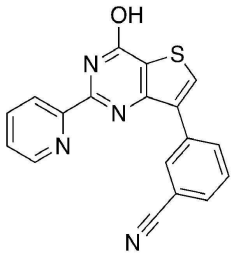
[4070] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 13으로부터 제조하였다.

[4071] 실시예 249



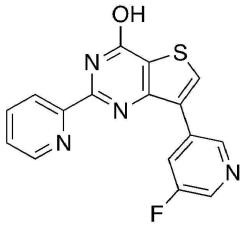
[4072] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 13으로부터 제조하였다.

[4073] 실시예 250



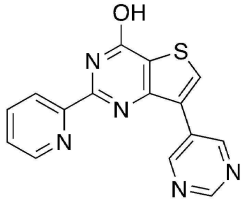
[4074] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 13으로부터 제조하였다.

[4075] 실시예 251



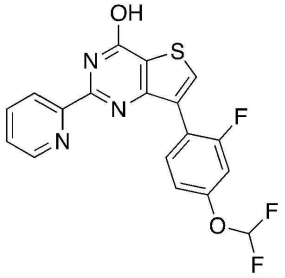
[4076] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 13으로부터 제조하였다.

[4077] 실시예 252



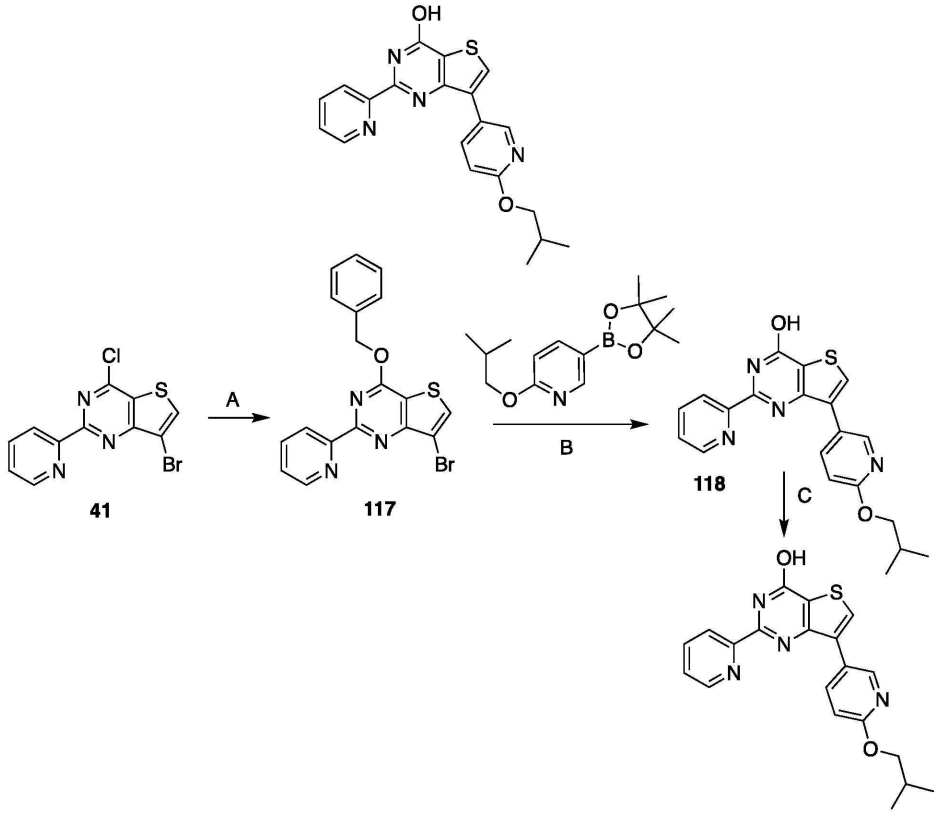
[4078] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 13으로부터 제조하였다.

[4079] 실시예 253



[4080] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 13으로부터 제조하였다.

[4081] 실시예 254

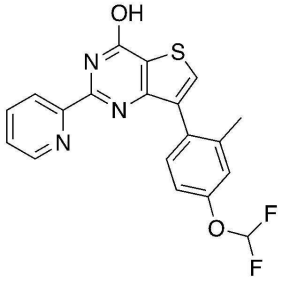


[4082]

[4083] 단계 A: 나트륨(2.8g, 0.122㎜, 2eq)을 DMF(400㎖)가 존재하는 경우 벤질 알코올 용액(13.1g, 0.122㎜ 2eq)에 나누어 첨가하였다. 나트륨 금속 모두가 사라지면, 반응식 10, 단계 C에서 제조된 화합물 41(20g, 0.061㎜, 1eq)을 첨가하고, 혼합물을 주변 온도에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 희석시키고, 다이에틸 에터로 추출시켰다. 유기층을 물, 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과시키고, 용매를 감압 하에서 제거하여 표제 화합물 117(19.6g, 수율 81%)을 주황색 고체로서 제공하였고, 이것을 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

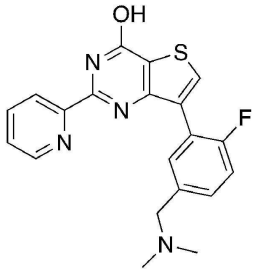
[4084] 단계 B: 다이옥산(3㎖)과 H_2O(1㎖)의 혼합물 중의 화합물 117(1eq.), 아릴 붕산(1.5eq.), K_2CO_3(3eq.) 및 [1,1'비스(다이페닐포스피노)-페로센]다이클로로팔라듐(II)-다이클로로메탄 복합체(0.05eq.)의 혼합물을 밤새 아르곤 분위기 하에서 95℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 혼합물을 CH_2Cl_2로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기층을 증발시키고, 진공 하에서 건조시켰다. 잔류물을 HPLC로 정제시켜 목표 화합물을 50% 수율로 수득하였다.

[4085] 단계 C: 메탄올(200㎖) 중의 화합물 118 및 Pd/C(10%)를 50atm의 수소 하에서 24h 동안 수소화시켰다. 이어서, 혼합물을 여과시키고, 여과액을 건조물로 증발시켜 목표 화합물을 90% 수율로 제공하였다(2g 규모).



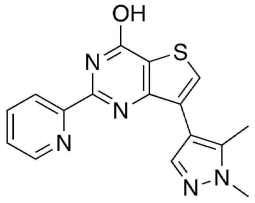
[4086] 실시예 255

[4087] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 13으로부터 제조하였다.



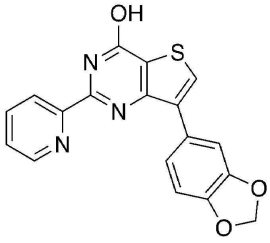
[4088] 실시예 256

[4089] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 13으로부터 제조하였다.



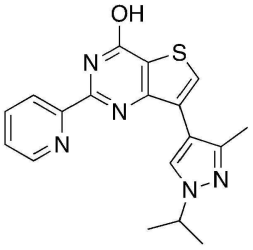
[4090] 실시예 257

[4091] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 13으로부터 제조하였다.



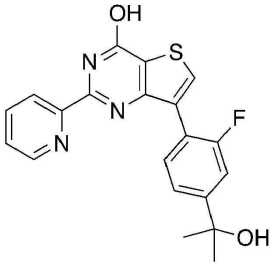
[4092] 실시예 258

[4093] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 13으로부터 제조하였다.



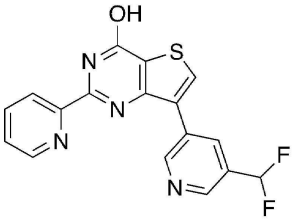
[4094] 실시예 259

[4095] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 13으로부터 제조하였다.



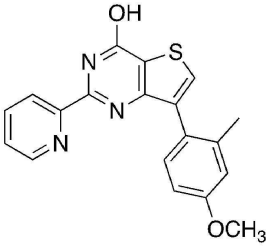
[4096] 실시예 260

[4097] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 13으로부터 제조하였다.



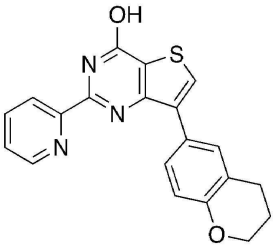
[4098] 실시예 261

[4099] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 13으로부터 제조하였다.



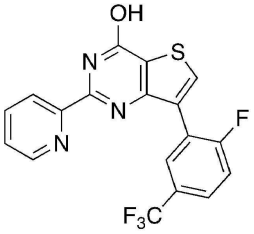
[4100] 실시예 262

[4101] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 13으로부터 제조하였다.



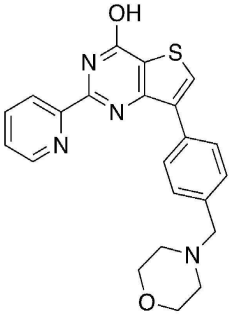
[4102] 실시예 263

[4103] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 13으로부터 제조하였다.



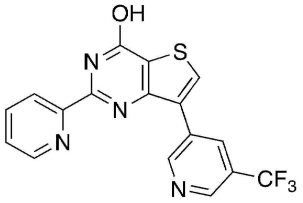
[4104] 실시예 264

[4105] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 13으로부터 제조하였다.



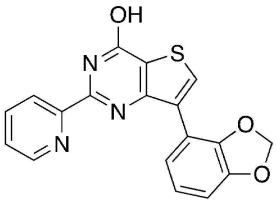
[4106] 실시예 265

[4107] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 13으로부터 제조하였다.



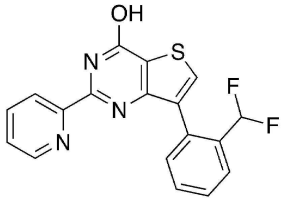
[4108] 실시예 266

[4109] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 13으로부터 제조하였다.



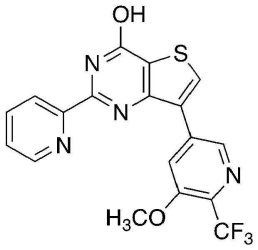
[4110] 실시예 267

[4111] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 13으로부터 제조하였다.



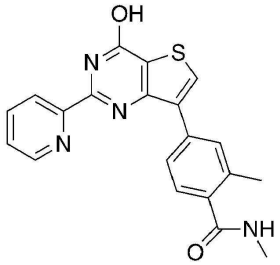
[4112] 실시예 268

[4113] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 13으로부터 제조하였다.



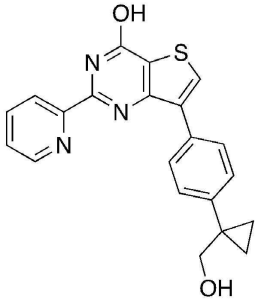
[4114] 실시예 269

[4115] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 13으로부터 제조하였다.



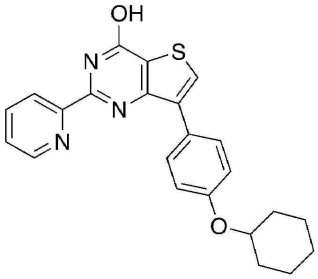
[4116] 실시예 270

[4117] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 13으로부터 제조하였다.



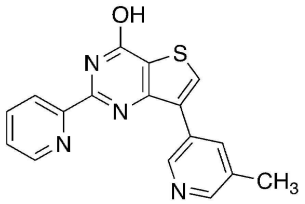
[4118] 실시예 271

[4119] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 13으로부터 제조하였다.



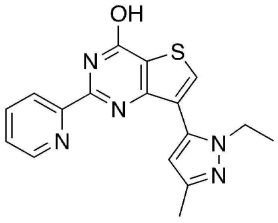
[4120] 실시예 272

[4121] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 13으로부터 제조하였다.



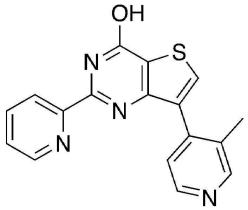
[4122] 실시예 273

[4123] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 13으로부터 제조하였다.



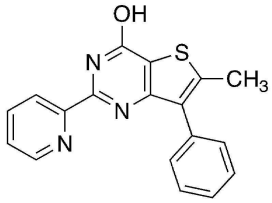
[4124] 실시예 274

[4125] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 13으로부터 제조하였다.



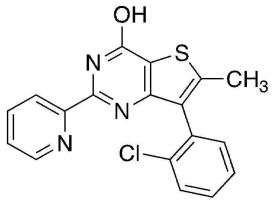
[4126] 실시예 275

[4127] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 화합물 13으로부터 제조하였다.



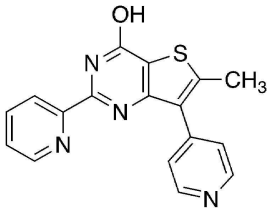
[4128] 실시예 276

[4129] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여, 반응식 10, 단계 B에서 제조된 화합물 40으로부터 제조하였다.



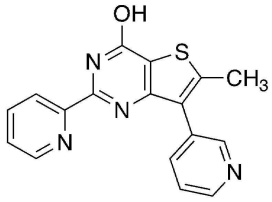
[4130] 실시예 277

[4131] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여, 반응식 10, 단계 B에서 제조된 화합물 40으로부터 제조하였다.



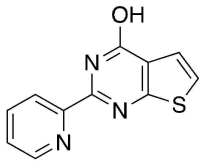
[4132] 실시예 278

[4133] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여, 반응식 10, 단계 B에서 제조된 화합물 40으로부터 제조하였다.



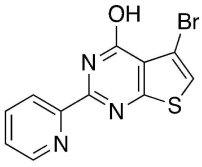
[4134] 실시예 279

[4135] 목표 화합물을 반응식 12에 기재된 일반적인 절차를 사용하여, 반응식 10, 단계 B에서 제조된 화합물 40으로부터 제조하였다.



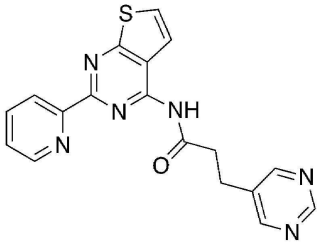
[4136] 실시예 280

[4137] 목표 화합물을 반응식 5, 단계 A로 제조하였다(화합물 17).



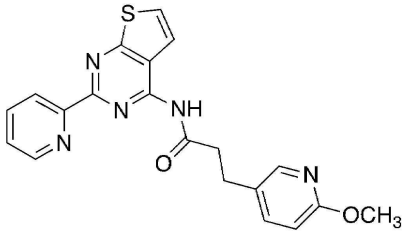
[4138] 실시예 281

[4139] 목표 화합물을 반응식 5, 단계 B로 제조하였다(화합물 18).



[4140] 실시예 282

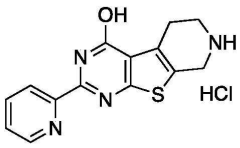
[4141] 목표 화합물을 반응식 8, 단계 C에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 8에서의 화합물 32로부터 제조하였다.



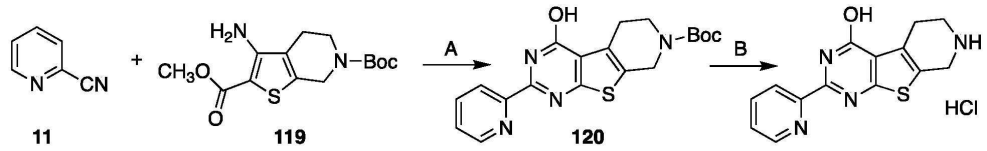
[4142] 실시예 283

[4143] 목표 화합물을 반응식 8, 단계 C에 기재된 아마이드 합성을 위한 일반적인 절차에 따라서, 반응식 8에서의 화합물 32로부터 제조하였다.

[4144] 실시예 284



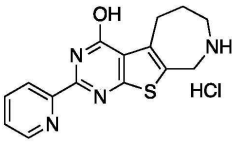
[4145]



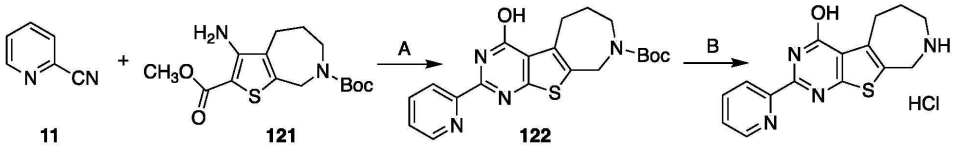
[4146] 단계 A: DMF(5㎖) 중의 화합물 114(0.5g, 1.6mmol)의 용액에 KO-*t*Bu(0.1g, 0.89mmol) 및 피콜리노나이트릴 11(0.2g, 1.92mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃까지 4일 동안 가열시키고 감압 하에서 농축시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAC로 추출시켰다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 조 생성물을 실리카겔 칼럼 상에서 크로마토그래피하여 화합물 115를 제공하였다. 수율은 18mg(0.047mmol, 3%)이었다.

[4147] 단계 B: 화합물 115(18mg, 0.047mmol)를 2M HCl 메탄올성 용액 5㎖에 용해시켰다. 반응 혼합물을 밤새 교반하고, 감압 하에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 Et_2O로 세척하고, 건조시켰다. 목표 화합물의 수율은 8mg(0.025mmol, 53%)이었다.

[4148] 실시예 285



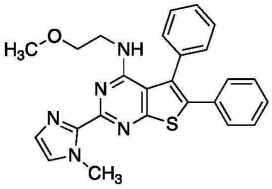
[4149]

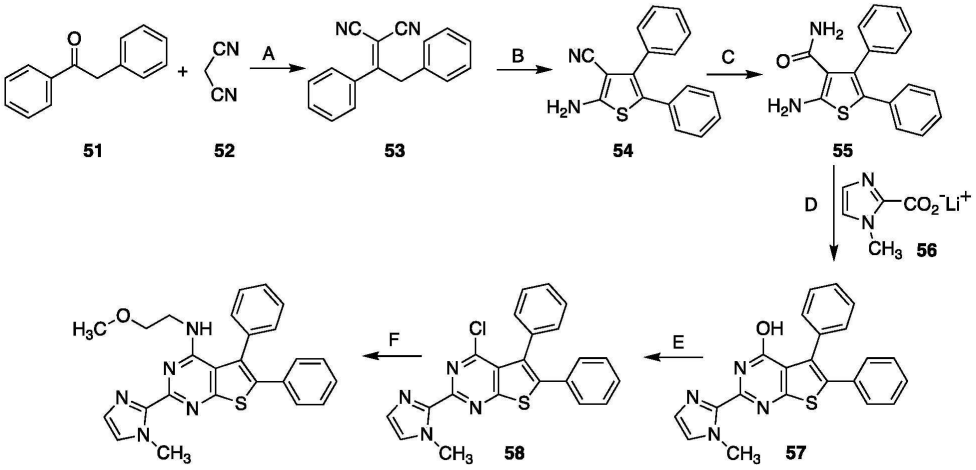


[4150] 단계 A: DMF(5㎖) 중의 화합물 116(0.5g, 1.5mmol)의 용액에 KO-*t*Bu(0.1g, 0.89mmol) 및 피콜리노나이트릴(0.2g, 1.92mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃까지 4일 동안 가열시키고 감압 하에서 농축시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAC로 추출시켰다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 조 생성물을 실리카겔 칼럼 상에서 크로마토그래피하였다. 화합물 117의 수율은 15 mg(0.038mmol, 2.5%)이었다.

[4151] 단계 B: 화합물 117(15mg, 0.038mmol)을 2M HCl 메탄올성 용액 5㎖에 용해시켰다. 반응 혼합물을 밤새 교반하고, 감압 하에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 Et_2O로 세척하고, 건조시켰다. 수율은 8mg(0.024mmol, 63%)이었다.

[4152] 실시예 286





[4153]

[4154] 단계 A: 헥사메틸다이실라잔(8.11㎖, 0.038㎫, 1.5eq)을 HOAc(7㎖)에 적가하였다. 생성된 혼합물을 HOAc(5㎖) 중의 말로노나이트릴 52(2.78㎖, 0.05㎫, 2.0eq) 및 화합물 51(5g, 0.025㎫, 5g, 1.0eq)의 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류시키면서 밤새 교반하고, 이어서, rt까지 냉각시키고, 톨루엔(30㎖) 및 물(20㎖)로 희석시켰다. 유기층을 분리시키고, 물(3x2㎖)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 화합물 53(4.75g, 78% 수율)을 수득하였다.

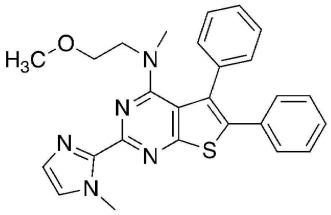
[4155] 단계 B: 황(0.75, 0.023㎫, 1.2eq)을 THF(20㎖) 중의 화합물 53(4.75g, 0.019㎫, 1.0eq)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 30min 동안 교반하고, 이어서 $NaHCO_3$(1.64g, 0.19㎫, 1.0eq)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 50℃에서 밤새 교반하고, EtOAc로 희석시켰다. 유기상을 Na_2SO_4로 진공에서 건조시키고, 증발시켜 화합물 54(3.39g, 63% 수율)를 수득하였다.

[4156] 단계 C: 화합물 54(3.93g, 0.012㎫, 1.0eq) 및 80% H_2SO_4(10㎖)를 rt에서 18h 동안 교반하였다. 완결 후(LCMS에 의해서 모니터링), 반응 혼합물을 얼음에 붓고, 수성 암모니아(5㎖)를 첨가하였다. 형성된 침전물을 여과시키고, 물로 세척하고, 공기 건조시켜 화합물 55를 제공하였다. 수율은 2.35g(65%)이었다.

[4157] 단계 D: 리튬 1-메틸-*1H*-이미다졸-2-카복실레이트 56(1.32g, 0.01㎫, 1.3eq), 트라이에틸아민(1.67g, 0.01㎫, 1.4eq) 및 1-메틸-*1H*-이미다졸(1.64g, 0.02㎫, 2.5eq)을 CH_2Cl_2(15㎖)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, 메탄설폰일 클로라이드(1.1g, 9.6㎜㎫, 1.2eq)를 적가하였다. 이어서, 생성된 현탁액을 30min 동안 교반하고, 화합물 55(2.35g, 8.0㎜㎫, 1.0eq)을 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 DMSO에 용해시키고, 칼륨 *tert*-부톡사이드(1.79g, 0.016㎫, 2.0eq)를 첨가하였다. 생성된 현탁액을 밤새 80℃에서 교반하고, HOAc(5㎖)를 첨가하였다. 생성된 침전물을 여과시키고, 물로 세척하고, 건조시켜 화합물 57을 제공하였다. 수율은 2.34g(76%)이었다.

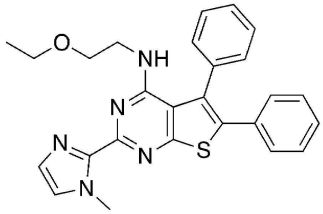
[4158] 단계 E: 화합물 57(2.34g, 6.1㎜㎫, 1.0eq.) 및 염화포스포릴(7㎖)을 90℃에서 18h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음에 붓고, EtOAC로 추출하였다. 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과시키고, 용매를 감압 하에서 제거하여 화합물 58(1.98g, 81%)을 제공하였다.

[4159] 단계 F: DMSO(3㎖) 중의 화합물 58(1.98g, 4.94㎜㎫, 1.0eq)의 용액에, 2-메톡시에탄아민(0.37g, 4.94㎜㎫, 1.0eq) 및 DIPEA(0.83g, 6.42㎜㎫, 1.3eq)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 60℃에서 교반하였다. 이어서, 반응 현탁액을 물에 붓고, EtOAC로 추출하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 HPLC로 정제시켜 목표 화합물(1.36g, 63% 수율)을 수득하였다.



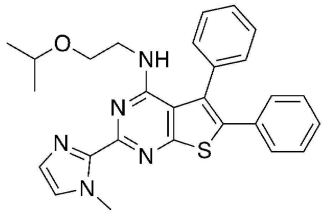
[4160] 실시예 287

[4161] 목표 화합물을, 반응식 13에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. 수율은 하기와 같았다: 단계 A 1.61g(80.5%); 단계 B 1.0g(71.4%); 단계 C 342mg(68%); 단계 D 155mg(52%); 단계 E 136mg(80%); 단계 F 48.3mg(49%).



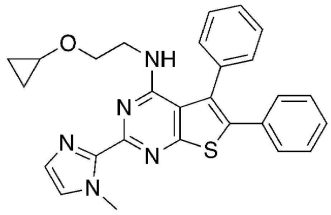
[4162] 실시예 288

[4163] 목표 화합물을, 반응식 13에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. 수율은 하기와 같았다: 단계 A 1.72g(86%); 단계 B 1.02g(73%); 단계 C 371mg(74%); 단계 D 167mg(56%); 단계 E 143mg(84%); 단계 F 50.6mg(51%).



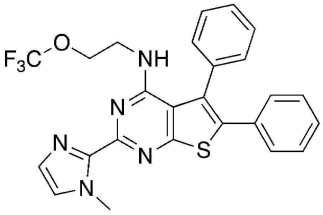
[4164] 실시예 289

[4165] 목표 화합물을, 반응식 13에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. 수율은 하기와 같았다: 단계 A 1.49g(72.5%); 단계 B 0.81g(57%); 단계 C 411mg(82%); 단계 D 172mg(57%); 단계 E 138mg(81%); 단계 F 51.7mg(52%).



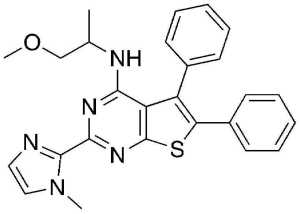
[4166] 실시예 290

[4167] 목표 화합물을, 반응식 13에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. 수율은 하기와 같았다: 단계 A 1.79g(89.5%); 단계 B 1.10g(80%); 단계 C 0.393g(78%); 단계 D 169mg(56%); 단계 E 142mg(83%); 단계 F 18.3mg(18%).



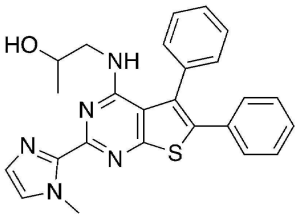
[4168] 실시예 291

[4169] 목표 화합물을, 반응식 13에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. 수율은 하기와 같았다: 단계 A 1.66g(83%); 단계 B 1.06g(76%); 단계 C 0.366g(73%); 단계 D 176mg(59%); 단계 E 152mg(89%); 단계 F 11.1mg(11%).



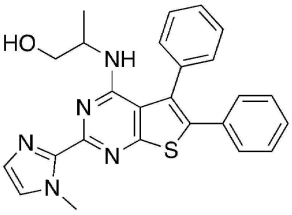
[4170] 실시예 292

[4171] 목표 화합물을, 반응식 13에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. 수율은 하기와 같았다: 단계 A 1.73g(86.5%); 단계 B 0.97g(69.3%); 단계 C 0.331g(66%); 단계 D 181mg(60%); 단계 E 146mg(86%); 단계 F 48.3mg(48%).



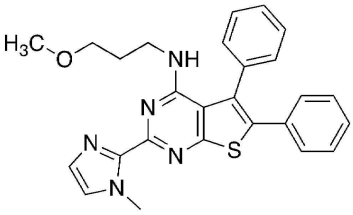
[4172] 실시예 293

[4173] 목표 화합물을, 반응식 13에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. 수율은 하기와 같았다: 단계 A 1.68g(84%); 단계 B 1.11g(79%); 단계 C 0.378g(75%); 단계 D 159mg(53%); 단계 E 151mg(89%); 단계 F 46.1mg(46%).



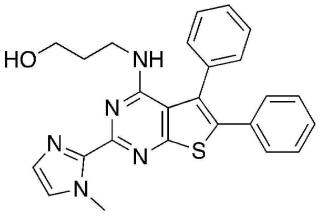
[4174] 실시예 294

[4175] 목표 화합물을, 반응식 13에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. 수율은 하기와 같았다: 단계 A 1.74g(87%); 단계 B 1.07g(76%); 단계 C 0.358g(71%); 단계 D 179mg(60%); 단계 E 149mg(87%); 단계 F 11.2mg(11%).



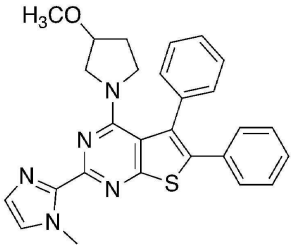
[4176] 실시예 295

[4177] 목표 화합물을, 반응식 13에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. 수율은 하기와 같았다: 단계 A 1.63g(81.5%); 단계 B 0.89g(63%); 단계 C 0.362g(72%); 단계 D 177mg(59%); 단계 E 137mg(80%); 단계 F 52.9mg(53%).



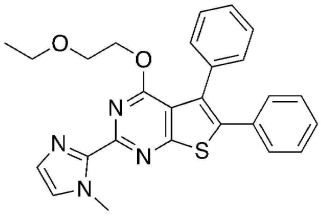
[4178] 실시예 296

[4179] 목표 화합물을, 반응식 13에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. 수율은 하기와 같았다: 단계 A 1.64g(82%); 단계 B 1.01g(72%); 단계 C 0.401g(80%); 단계 D 164mg(55%); 단계 E 131mg(77%); 단계 F 51.0mg(51%).



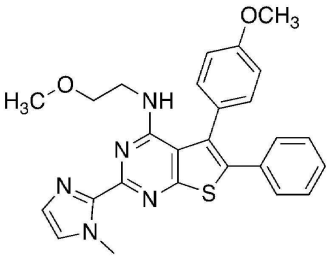
[4180] 실시예 297

[4181] 목표 화합물을, 반응식 13에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. 수율은 하기와 같았다: 단계 A 1.67g(83.5%); 단계 B 0.98g(70%); 단계 C 0.372g(74%); 단계 D 185mg(62%); 단계 E 147mg(86%); 단계 F 58.6mg(59%).



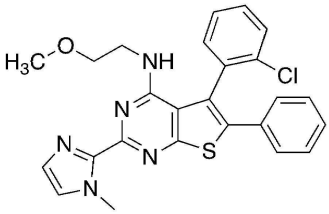
[4182] 실시예 298

[4183] 목표 화합물을, 반응식 13에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. 수율은 하기와 같았다: 단계 A 1.76g(88%); 단계 B 1.04g(74%); 단계 C 0.369g(74%); 단계 D 163mg(54%); 단계 E 150mg(88%); 단계 F 24.4mg(25%).



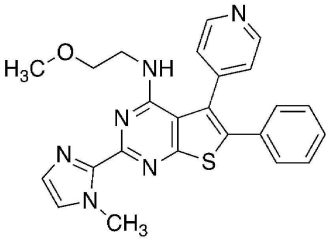
[4184] 실시예 299

[4185] R = 4-메톡시페닐인 경우 단계 C에 대한 조건을 사용하여, 목표 화합물을, 반응식 14에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. 수율은 하기와 같았다: 단계 A 1.66g(83%); 단계 B 1.21g(81%); 단계 C 0.305g(61%); 단계 D 176 mg(59%); 단계 E 149mg(83%); 단계 F 97mg(97%).



[4186] 실시예 300

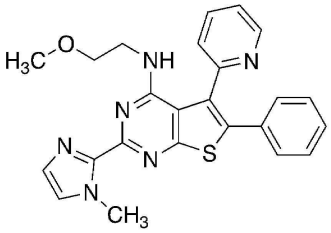
[4187] R = 2-클로로페닐인 경우 단계 C에 대한 조건을 사용하여, 목표 화합물을, 반응식 14에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. 수율은 하기와 같았다: 단계 A 1.73g(86.5%); 단계 B 1.14g(76%); 단계 C 0.365g(73%); 단계 D 183mg(61%); 단계 E 159mg(88%); 단계 F 57.2mg(52%).



[4188] 실시예 301

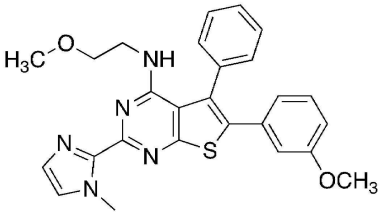
[4189] R = 4-피리딘일인 경우 단계 C에 대한 조건을 사용하여, 목표 화합물을, 반응식 14에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. 수율은 하기와 같았다: 단계 A 1.68g(84%); 단계 B 1.19g(80%); 단계 C 0.35g(70%); 단계 D 169mg

(56%); 단계 E 164mg(91%); 단계 F 15mg(15%).



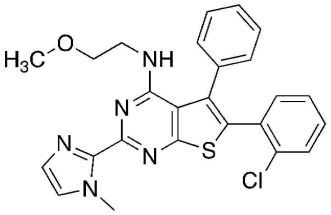
[4190] 실시예 302

[4191] R = 2-피리딘일인 경우 단계 C에 대한 조건을 사용하여, 목표 화합물을, 반응식 14에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. 수율은 하기와 같았다: 단계 A 1.59g(79.5%); 단계 B 1.05g(75%); 단계 C 0.37g(74%); 단계 D 174mg(58%); 단계 E 138mg(77%); 단계 F 47.3mg(47%).



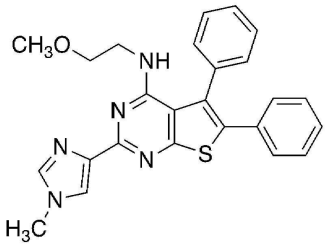
[4192] 실시예 303

[4193] R = 3-메톡시페닐인 경우 단계 C에 대한 조건을 사용하여, 목표 화합물을, 반응식 15에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. 수율은 하기와 같았다: 단계 A 1.65g(82.5%); 단계 B 1.14g(76%); 단계 C 0.365g(73%); 단계 D 164mg(55%); 단계 E 134mg(78%); 단계 F 49.3mg(50%).



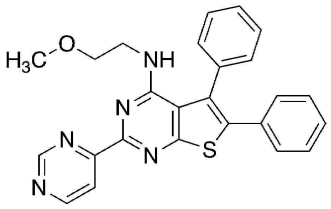
[4194] 실시예 304

[4195] R = 2-클로로페닐인 경우 단계 C에 대한 조건을 사용하여, 목표 화합물을, 반응식 15에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. 수율은 하기와 같았다: 단계 A 1.67g(83.5%); 단계 B 1.07g(71%); 단계 C 0.305g(61%); 단계 D 179mg(60%); 단계 E 147mg(86%); 단계 F 56.5mg(57%).



[4196] 실시예 305

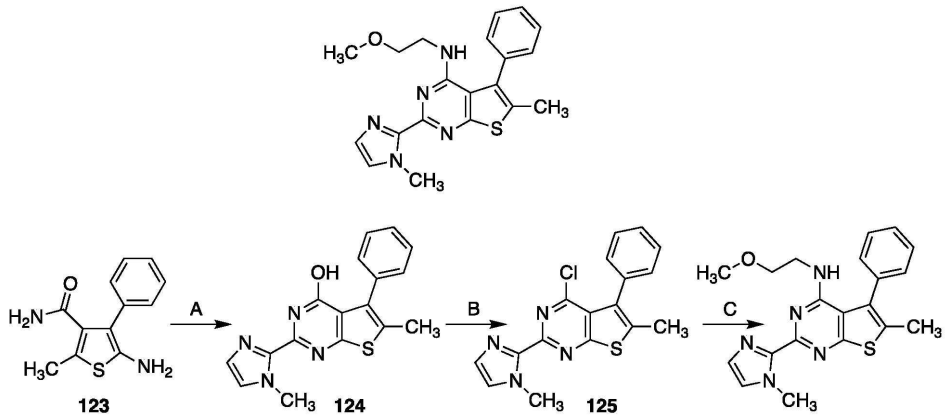
[4197] 목표 화합물을, 반응식 16에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. 수율은 하기와 같았다: 단계 A 1.78g(89%); 1.21g(81%); 단계 C 0.389g(78%); 단계 D 159mg(53%); 단계 E 141mg(88%); 단계 F 94.0mg(94%).



[4198] 실시예 306

[4199] 목표 화합물을, 반응식 16에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. 수율은 하기와 같았다: 단계 A 1.65g(82.5%); 단계 B 1.26g(84%); 단계 C 0.367g(73%); 단계 D 173mg(58%). 단계 E 134mg(83%); 단계 F 57.3mg(57%).

[4200] 실시예 307



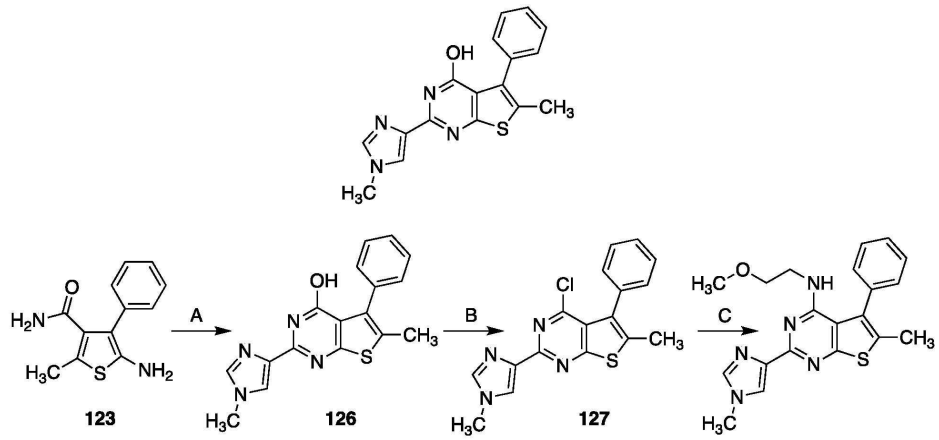
[4201]

[4202] 단계 A: 2-아미노-5-메틸-4-페닐티오펜-3-카복스아마이드 **123**(1.0eq)을 아세트산(5㎖) 중의 1-메틸이미다졸-2-카복스알데하이드(1.1eq)와 함께 24h 동안 환류시켰다. 반응의 완결 후(TLC로 확인), 용액을 냉각시키고, 물로 희석시켰다. 침전물을 여과시키고, 건조시켜 화합물 **124**(수율 - 87%)를 갈색 고체로서 제공하였다. 규모는 700mg의 생성물의 이론적인 수율을 기초로 계산하였다. 수율: 595mg(85%).

[4203] 단계 B: 화합물 **124**(1.0eq)를 삼염화인(3㎖)에 첨가하고, 혼합물을 12h 동안 환류 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 물(30㎖) 중의 25% 암모니아 용액 중에 붓고, 1h 동안 교반하였다. 목표 화합물을 DCM(2*40㎖)으로 추출시키고, 건조시키고(Na_2SO_4), 용매를 진공 하에서 제거하여 조 생성물 **125**을 갈색 고체로서 제공하였다. 반응 혼합물을 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. 규모는 1g의 생성물의 이론적인 수율을 기초로 계산하였다. 수율: 0.66g(65%).

[4204] 단계 C: 클로로폼(10㎖) 중의 화합물 **125**(1.0eq)의 용액에 트라이에틸아민(1.5eq) 이어서 2-메톡시에틸아민(1.0eq)을 첨가하였다. 반응을 추가의 24시간 동안 60℃에서 교반하였다. 반응의 완결 후(TLC로 확인), 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, H_2O에 붓고, EtOAc(2*40㎖)로 추출하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 용매를 진공 하에서 제거하여 조 생성물을 갈색 고체로서 제공하였다. 조 생성물을 HPLC(구배 H_2O/CH_3CN 혼합물)를 사용하여 정제시켜 0.045g의 목표 화합물을 수득하였다. 규모는 0.45g의 최종 화합물의 이론적인 수율을 기초로 계산하였다. 수율: 0.045g(11.2%).

[4205] 실시예 308



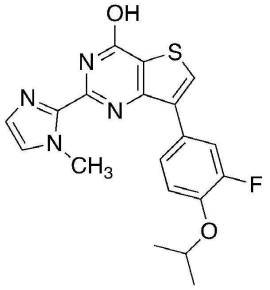
[4206]

[4207] 단계 A: 2-아미노-5-메틸-4-페닐티오펜-3-카복스아마이드 **123**(1.0eq)을 아세트산(5㎖) 중의 1-메틸이미다졸-4-카복스알데하이드(1.1eq)와 함께 24h 동안 환류시켰다. 반응의 완결 후(TLC로 확인), 용액을 냉각시키고, 물로 희석시켰다. 침전물을 여과시키고, 건조시켜 화합물 **126**(수율 - 87%)를 갈색 고체로서 제공하였다. 규모는 700mg의 생성물의 이론적인 수율을 기초로 계산하였다. 수율: 609mg(87%).

[4208] 단계 B: 화합물 **126**(1.0eq)를 삼염화인(3㎖)에 첨가하고, 혼합물을 12h 동안 환류 교반하였다. 이어서 반응 혼

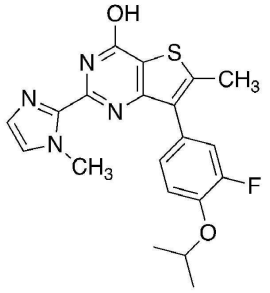
합물을 물(30㎖) 중의 25% 암모니아 용액 중에 붓고, 1h 동안 교반하였다. 목표 화합물을 DCM(2*40㎖)으로 추출시키고, 건조시키고(Na_2SO_4), 용매를 진공 하에서 제거하여 조 생성물 127을 갈색 고체로서 제공하였다. 반응 혼합물을 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. 규모는 1g의 생성물의 이론적인 수율을 기초로 계산하였다. 수율: 0.47g(47%).

[4209] 단계 C: 클로로폼(10㎖) 중의 화합물 127(1.0eq)의 용액에 트라이에틸아민(1.5eq) 이어서 2-메톡시에틸아민(1.0eq)을 첨가하였다. 반응을 추가의 24시간 동안 60℃에서 교반하였다. 반응의 완결 후(TLC로 확인), 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, H_2O에 붓고, EtOAc(2*40㎖)로 추출하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 용매를 진공 하에서 제거하여 조 생성물을 갈색 고체로서 제공하였다. 조 생성물을 HPLC(구배 H_2O/CH_3CN 혼합물)를 사용하여 정제시켜 0.25g의 목표 화합물을 수득하였다. 규모는 0.45g의 최종 화합물의 이론적인 수율을 기초로 계산하였다. 수율: 0.25g(51.2%).



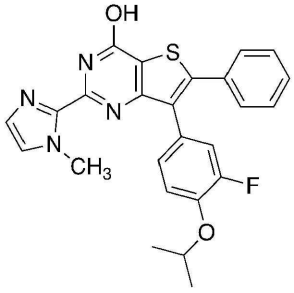
[4210] 실시예 309

[4211] 목표 화합물을, 적절한 시약 및 출발 물질을 사용하여 화합물 76에 대해서 반응식 17에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. 단계 A 이후의 수율은 0.82g(82%)이었다. 단계 B 이후의 수율은 0.23g(46%)이었다. 단계 C로부터 수득된 목표 화합물의 수율은 152mg(76%)이었다.



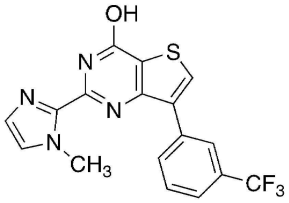
[4212] 실시예 310

[4213] 목표 화합물을, 적절한 시약 및 출발 물질을 사용하여 화합물 76에 대해서 반응식 17에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. 단계 A 이후의 수율은 0.63g(63%)이었다. 단계 B 이후의 수율은 0.25g(50%)이었다. 단계 C로부터 수득된 목표 화합물의 수율은 31.5mg(16%)이었다.



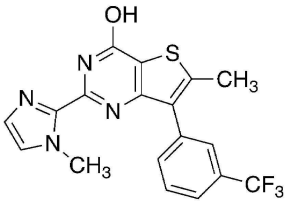
[4214] 실시예 311

[4215] 목표 화합물을, 적절한 시약 및 출발 물질을 사용하여 화합물 76에 대해서 반응식 17에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. 단계 A 이후의 수율은 0.77g(57%)이었다. 단계 B 이후의 수율은 0.33g(66%)이었다. 단계 C로부터 수득된 목표 화합물의 수율은 31.3mg(16%)이었다.



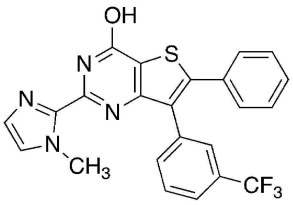
[4216] 실시예 312

[4217] 목표 화합물을, 적절한 시약 및 출발 물질을 사용하여 화합물 76에 대해서 반응식 17에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. 단계 A 이후의 수율은 0.86g(87%)이었다. 단계 B 이후의 수율은 0.27g(54%)이었다. 단계 C로부터 수득된 목표 화합물의 수율은 137mg(68.5%)이었다.



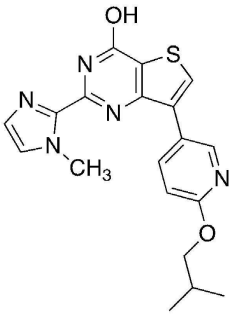
[4218] 실시예 313

[4219] 목표 화합물을, 적절한 시약 및 출발 물질을 사용하여 화합물 76에 대해서 반응식 17에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. 단계 A 이후의 수율은 0.91g(91%)이었다. 단계 B 이후의 수율은 0.34g(68%)이었다. 단계 C로부터 수득된 목표 화합물의 수율은 36.5mg(18%)이었다.



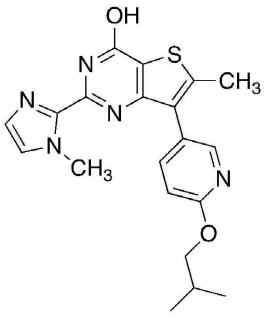
[4220] 실시예 314

[4221] 목표 화합물을, 적절한 시약 및 출발 물질을 사용하여 화합물 76에 대해서 반응식 17에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. 단계 A 이후의 수율은 0.76g(76%)이었다. 단계 B 이후의 수율은 0.28g(56%)이었다. 단계 C로부터 수득된 목표 화합물의 수율은 99.8mg(50%)이었다.



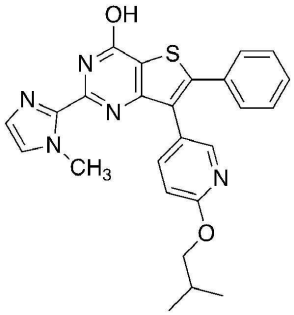
[4222] 실시예 315

[4223] 목표 화합물을, 적절한 시약 및 출발 물질을 사용하여 화합물 76에 대해서 반응식 17에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. 단계 A 이후의 수율은 0.86g(86%)이었다. 단계 B 이후의 수율은 0.31g(62%)이었다. 단계 C로부터 수득된 목표 화합물의 수율은 93.6mg(47%)이었다.



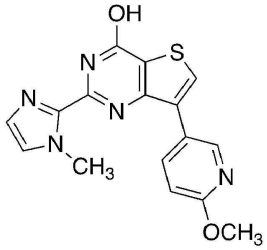
[4224] 실시예 316

[4225] 목표 화합물을, 적절한 시약 및 출발 물질을 사용하여 화합물 76에 대해서 반응식 17에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. 단계 A 이후의 수율은 0.93g(93%)이었다. 단계 B 이후의 수율은 0.23g(46%)이었다. 단계 C로부터 수득된 목표 화합물의 수율은 96.8mg(49%)이었다.



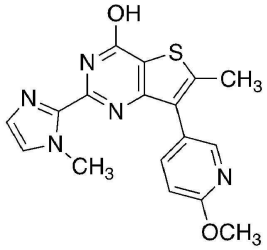
[4226] 실시예 317

[4227] 목표 화합물을, 적절한 시약 및 출발 물질을 사용하여 화합물 76에 대해서 반응식 17에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. 단계 A 이후의 수율은 0.84g(84%)이었다. 단계 B 이후의 수율은 0.33g(66%)이었다. 단계 C로부터 수득된 목표 화합물의 수율은 55.1mg(28%)이었다.



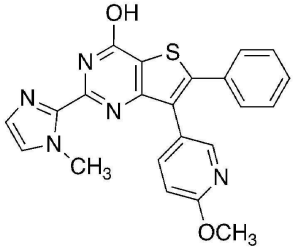
[4228] 실시예 318

[4229] 목표 화합물을, 적절한 시약 및 출발 물질을 사용하여 화합물 76에 대해서 반응식 17에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. 단계 A 이후의 수율은 0.79g(79%)이었다. 단계 B 이후의 수율은 0.34g(68%)이었다. 단계 C로부터 수득된 목표 화합물의 수율은 20.5mg(10%)이었다.



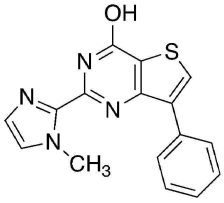
[4230] 실시예 319

[4231] 목표 화합물을, 적절한 시약 및 출발 물질을 사용하여 화합물 76에 대해서 반응식 17에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. 단계 A 이후의 수율은 0.84g(84%)이었다. 단계 B 이후의 수율은 0.29g(58%)이었다. 단계 C로부터 수득된 목표 화합물의 수율은 57.5mg(29%)이었다.



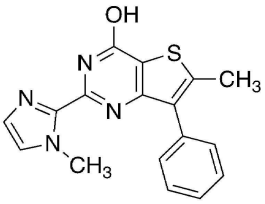
[4232] 실시예 320

[4233] 목표 화합물을, 적절한 시약 및 출발 물질을 사용하여 화합물 76에 대해서 반응식 17에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. 단계 A 이후의 수율은 0.92g(92%)이었다. 단계 B 이후의 수율은 0.31g(62%)이었다. 단계 C로부터 수득된 목표 화합물의 수율은 112.6mg(56%)이었다.



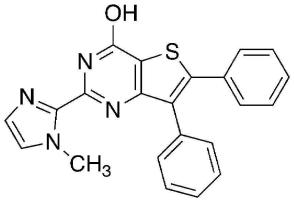
[4234] 실시예 321

[4235] 목표 화합물을, 적절한 시약 및 출발 물질을 사용하여 화합물 76에 대해서 반응식 17에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. 단계 A 이후의 수율은 0.88g(88%)이었다. 단계 B 이후의 수율은 0.29g(58%)이었다. 단계 C로부터 수득된 목표 화합물의 수율은 142.7mg(71%)이었다.



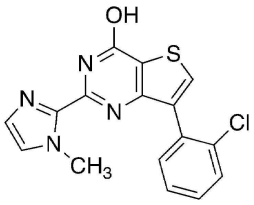
[4236] 실시예 322

[4237] 목표 화합물을, 적절한 시약 및 출발 물질을 사용하여 화합물 76에 대해서 반응식 17에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. 단계 A 이후의 수율은 0.94g(94%)이었다. 단계 B 이후의 수율은 0.30g(60%)이었다. 단계 C로부터 수득된 목표 화합물의 수율은 112.2mg(56%)이었다.



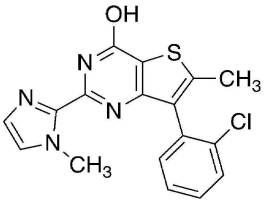
[4238] 실시예 323

[4239] 목표 화합물을, 적절한 시약 및 출발 물질을 사용하여 화합물 76에 대해서 반응식 17에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. 단계 A 이후의 수율은 0.69g(69%)이었다. 단계 B 이후의 수율은 0.26g(52%)이었다. 단계 C로부터 수득된 목표 화합물의 수율은 15.2mg(8%)이었다.



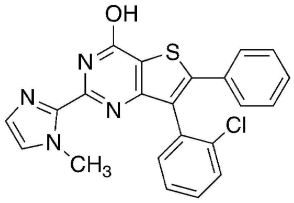
[4240] 실시예 324

[4241] 목표 화합물을, 적절한 시약 및 출발 물질을 사용하여 화합물 76에 대해서 반응식 17에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. 단계 A 이후의 수율은 0.90g(90.5%)이었다. 단계 B 이후의 수율은 0.35g(70%)이었다. 단계 C로부터 수득된 목표 화합물의 수율은 71.1mg(35.5%)이었다.



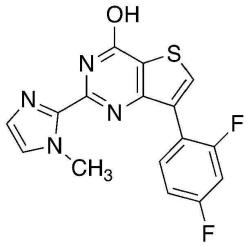
[4242] 실시예 325

[4243] 목표 화합물을, 적절한 시약 및 출발 물질을 사용하여 화합물 76에 대해서 반응식 17에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. 단계 A 이후의 수율은 0.93g(93%)이었다. 단계 B 이후의 수율은 0.27g(54%)이었다. 단계 C로부터 수득된 목표 화합물의 수율은 77.2mg(38%)이었다.



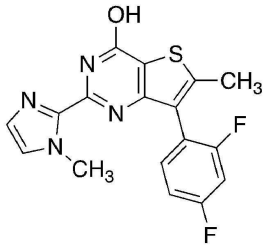
[4244] 실시예 326

[4245] 목표 화합물을, 적절한 시약 및 출발 물질을 사용하여 화합물 76에 대해서 반응식 17에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. 단계 A 이후의 수율은 0.89g(89%)이었다. 단계 B 이후의 수율은 0.32g(64%)이었다. 단계 C로부터 수득된 목표 화합물의 수율은 19.8mg(10%)이었다.



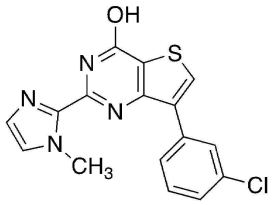
[4246] 실시예 327

[4247] 목표 화합물을, 적절한 시약 및 출발 물질을 사용하여 화합물 76에 대해서 반응식 17에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. 단계 A 이후의 수율은 0.79g(79%)이었다. 단계 B 이후의 수율은 0.29g(58%)이었다. 단계 C로부터 수득된 목표 화합물의 수율은 174.8mg(87%)이었다.



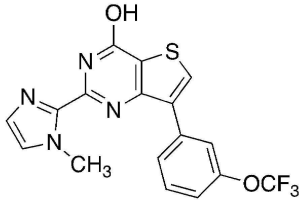
[4248] 실시예 328

[4249] 목표 화합물을, 적절한 시약 및 출발 물질을 사용하여 화합물 76에 대해서 반응식 17에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. 단계 A 이후의 수율은 0.91g(91%)이었다. 단계 B 이후의 수율은 0.34g(68%)이었다. 단계 C로부터 수득된 목표 화합물의 수율은 42.8mg(21%)이었다.



[4250] 실시예 329

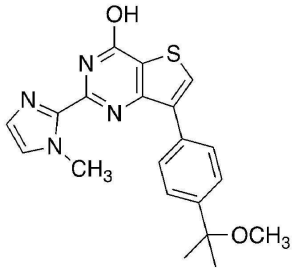
[4251] 목표 화합물을, 적절한 시약 및 출발 물질을 사용하여 화합물 76에 대해서 반응식 17에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. 단계 A 이후의 수율은 0.88g(88%)이었다. 단계 B 이후의 수율은 0.27g(54%)이었다. 단계 C로부터 수득된 목표 화합물의 수율은 82.7mg(41%)이었다.



[4252] 실시예 330

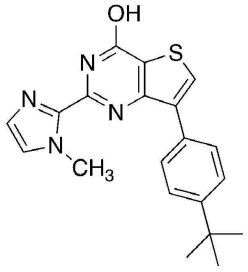
[4253] 목표 화합물을, 적절한 시약 및 출발 물질을 사용하여 화합물 76에 대해서 반응식 17에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. 단계 A 이후의 수율은 0.94g(94%)이었다. 단계 B 이후의 수율은 0.24g(48%)이었다. 단계 C로부터

수득된 목표 화합물의 수율은 180.5mg(90%)이었다.



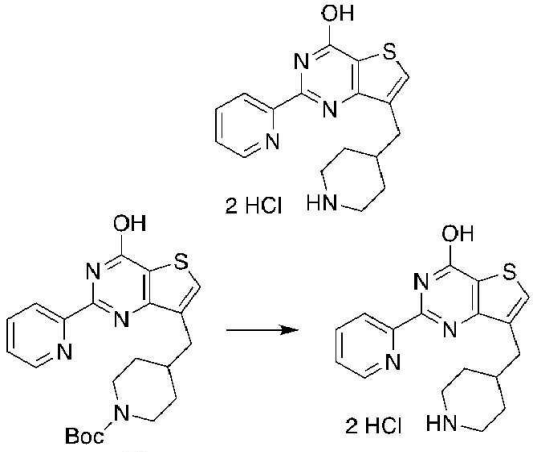
[4254] 실시예 331

[4255] 목표 화합물을, 적절한 시약 및 출발 물질을 사용하여 화합물 76에 대해서 반응식 17에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. 단계 A 이후의 수율은 0.87g(87%)이었다. 단계 B 이후의 수율은 0.30g(60%)이었다. 단계 C로부터 수득된 목표 화합물의 수율은 116.8mg(58%)이었다.



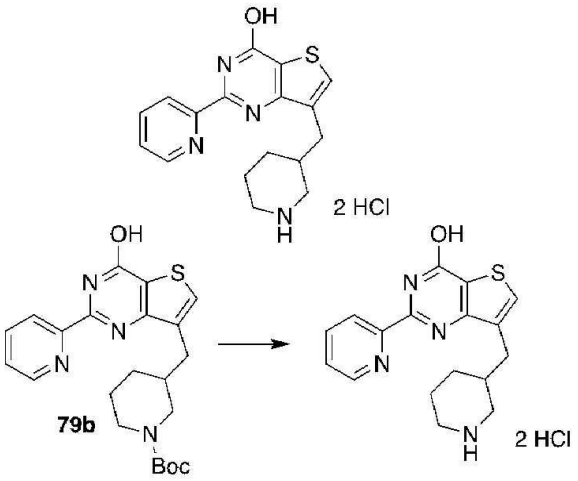
[4256] 실시예 332

[4257] 목표 화합물을, 적절한 시약 및 출발 물질을 사용하여 화합물 76에 대해서 반응식 17에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. 단계 A 이후의 수율은 0.85g(85%)이었다. 단계 B 이후의 수율은 0.27g(54%)이었다. 단계 C로부터 수득된 목표 화합물의 수율은 31.5mg(16%)이었다.



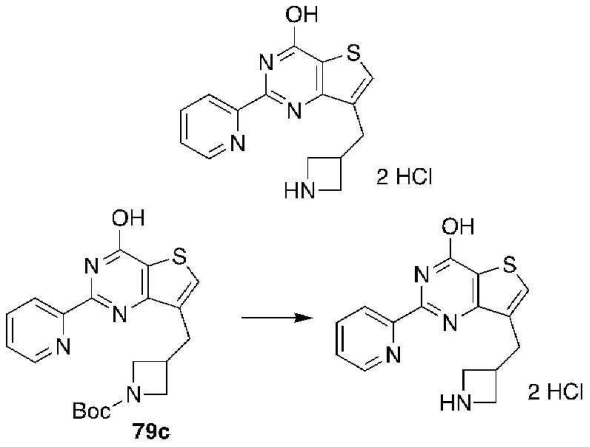
[4258] 실시예 333

[4259] 화합물 79a를, 반응식 18, 단계 A-B에 기재된 절차에 따라서 15% 수율로 제조하였다. 화합물 79a(0.25 mmol) 및 6N 수성 HCl(5㎖)의 혼합물을 50℃에서 5h 동안 교반하였다. 생성된 용액을 건조물로 증발시켰다. 잔류물을 다이옥산으로 배산처리하고, 진공 하에서 건조시켜 순수한 목표 화합물을 HCl 염으로서 90% 수율로 제공하였다.



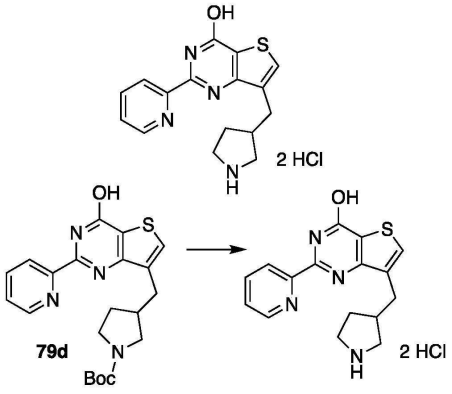
[4260] 실시예 334

[4261] 화합물 79b를, 반응식 18, 단계 A-B에 기재된 절차에 따라서 17% 수율로 제조하였다. 화합물 79b(0.25 mmol) 및 6N 수성 HCl(5㎖)의 혼합물을 50℃에서 5h 동안 교반하였다. 생성된 용액을 건조물로 증발시켰다. 잔류물을 다이옥산으로 배산처리하고, 진공 하에서 건조시켜 순수한 목표 화합물을 HCl 염으로서 90% 수율로 제공하였다.



[4262] 실시예 335

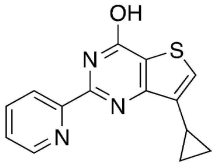
[4263] 화합물 79c를, 반응식 18, 단계 A-B에 기재된 절차에 따라서 19% 수율로 제조하였다. 화합물 79c(0.25 mmol) 및 6N 수성 HCl(5㎖)의 혼합물을 50℃에서 5h 동안 교반하였다. 생성된 용액을 건조물로 증발시켰다. 잔류물을 다이옥산으로 배산처리하고, 진공 하에서 건조시켜 순수한 목표 화합물을 HCl 염으로서 90% 수율로 제공하였다.



[4264] 실시예 336

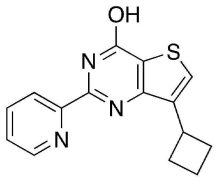
[4265] 화합물 79d를, 반응식 18, 단계 A-B에 기재된 절차에 따라서 13% 수율로 제조하였다. 화합물 79d(0.25 mmol) 및 6N 수성 HCl(5㎖)의 혼합물을 50℃에서 5h 동안 교반하였다. 생성된 용액을 건조물로 증발시켰다. 잔류물을 다이옥산으로 배산처리하고, 진공 하에서 건조시켜 순수한 목표 화합물을 HCl 염으로서 90% 수율로 제공하였다.

[4266] 실시예 337



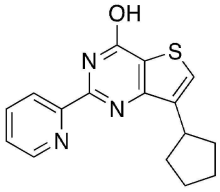
[4267] 적절한 유기아연 시약을 사용하여, 반응식 19에 기재된 바와 같이 목표 화합물을 제조하였다(13% 수율).

[4268] 실시예 338



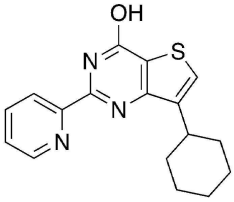
[4269] 적절한 유기아연 시약을 사용하여, 반응식 19에 기재된 바와 같이 목표 화합물을 제조하였다(19% 수율).

[4270] 실시예 339



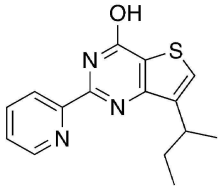
[4271] 적절한 유기아연 시약을 사용하여, 반응식 19에 기재된 바와 같이 목표 화합물을 제조하였다(17% 수율).

[4272] 실시예 340



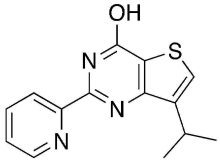
[4273] 적절한 유기아연 시약을 사용하여, 반응식 19에 기재된 바와 같이 목표 화합물을 제조하였다(12% 수율).

[4274] 실시예 341



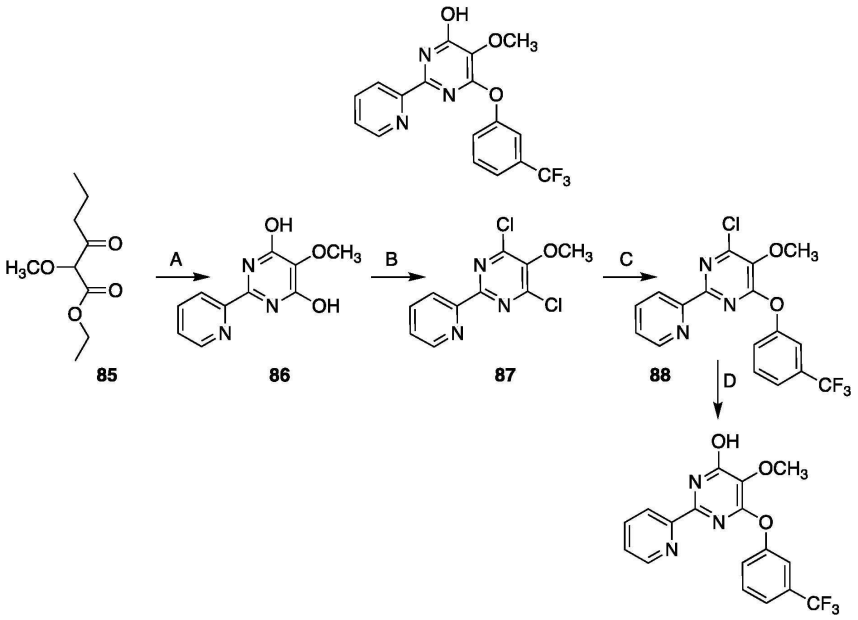
[4275] 적절한 유기아연 시약을 사용하여, 반응식 19에 기재된 바와 같이 목표 화합물을 제조하였다(11% 수율).

[4276] 실시예 342



[4277] 적절한 유기아연 시약을 사용하여, 반응식 19에 기재된 바와 같이 목표 화합물을 제조하였다(15% 수율).

[4278] 실시예 343



[4279]

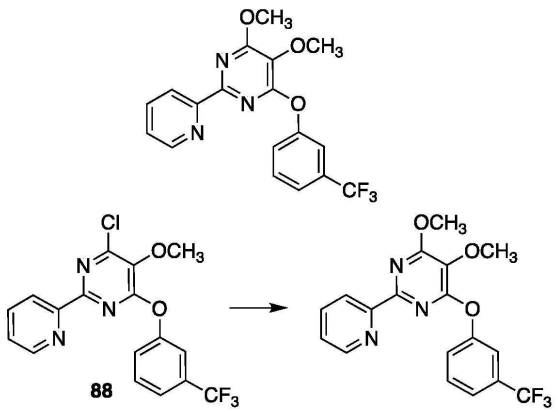
[4280] 단계 A: 나트륨(2.27g, 4eq)을 MeOH(80mℓ)에 용해시켰다. 이 용액에, 화합물 85(4g, 1eq) 및 아마이딘 염산염(3.88g, 1eq)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 65℃에서 12시간 동안 가열시키고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 차가운 물(10mℓ)로 취하고, 진한 HCl로 pH=4로 산성화시키고, 냉장고에 2시간 동안 정치시켰다. 침전물을 여과시키고, 물 10mℓ로 세척하고, 건조시켜 화합물 86(4.3g)을 수득하였다.

[4281] 단계 B: $POCl_3$(35mℓ) 중의 화합물 86(4.3g)의 현탁액에, DMF(0.5mℓ)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 12h 동안 가열시키고, 증발시켰다. 잔류물을 빙수(50mℓ)로 반응정지시키고, MTBE(3*50mℓ)로 추출시켰다. 유기 추출물을 염수(2*50mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공에서 증발시켜 화합물 87(2.3g)을 수득하였다.

[4282] 단계 C: DMF 5mℓ 중의 화합물 87(0.5g, 1eq)의 용액에 페놀(0.32g, 1eq.) 및 K_2CO_3(0.4 g,1.5eq)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 12h 동안 가열시키고, 냉각시키고, 물(50mℓ)에 취하고, MTBE(3*30mℓ)로 추출하였다. 유기 추출물을 염수(2*30mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공에서 증발시켜 화합물 88(0.6g, 70% 순도)을 수득하였다. 이러한 화합물을 정제하지 않고 다음 단계를 위해서 사용하였다.

[4283] 단계 D: THF(10mℓ) 중의 화합물 88(0.2g, 1eq)의 용액에, 물(2mℓ) 중의 NaOH(0.1g, 5eq)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 12h 동안 교반하고, HCl로 산성화시키고, 증발시켰다. 잔류물을 HPLC로 정제시켜 목표 화합물을 제공하였다.

[4284] 실시예 344

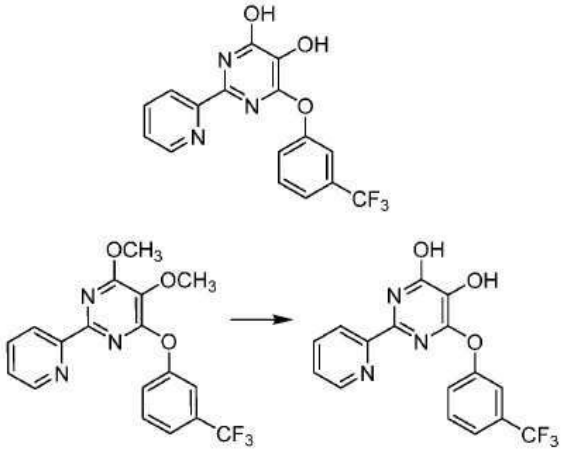


[4285]

[4286] 무수 MeOH(20mℓ) 중의 실시예 343, 단계 C에 기재된 바와 같이 제조된 화합물 88(0.2g, 1eq)의 용액에 t-

BuOK(0.06g, 1eq)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 12h 동안 교반하고, 증발시켰다. 잔류물을 HPLC로 정제시켜 목표 화합물을 제공하였다.

[4287] 실시예 345



89
(실시예 344)

[4288]

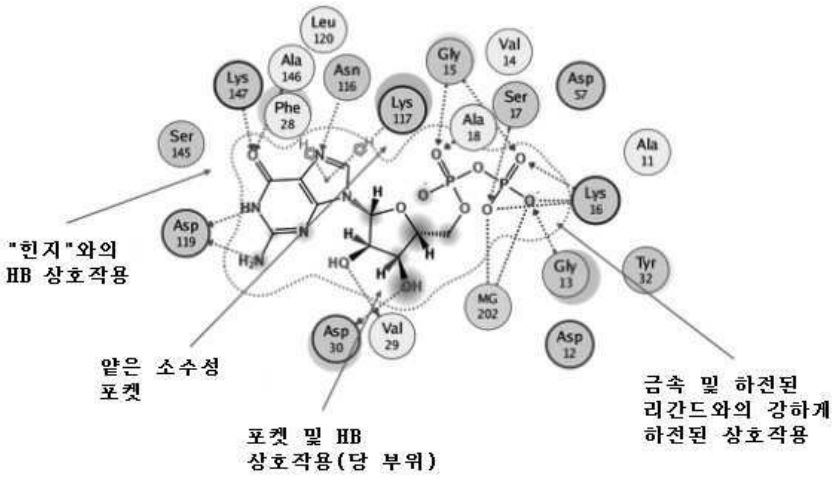
[4289] DCM(40㎖) 중의 실시예 338에 기재된 바와 같이 제조된 화합물 89(실시예 344)(0.6g, 1eq)의 용액에 BBr_3(1.2g, 3eq)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 12h동안 교반하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 물(10㎖)로 반응정지시키고, DCM(3*30㎖)으로 추출하였다. 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 HPLC로 정제시켜 목표 화합물을 제공하였다.

[4290] 본 개시내용은 개별 양상의 단일 설명으로서 의도되는 실시예에 개시된 실시형태에 의해서 범주가 제한되지 않으며, 기능적으로 동등한 임의의 방법이 본 개시내용의 범주에 포함된다. 사실, 본 명세서에 제시된 것 및 기재된 것 이외의 다양한 변형이 상기 설명으로부터 당업자에게 자명할 것이다. 이러한 변형은 첨부된 청구범위의 범주 내에 포함되도록 의도된다.

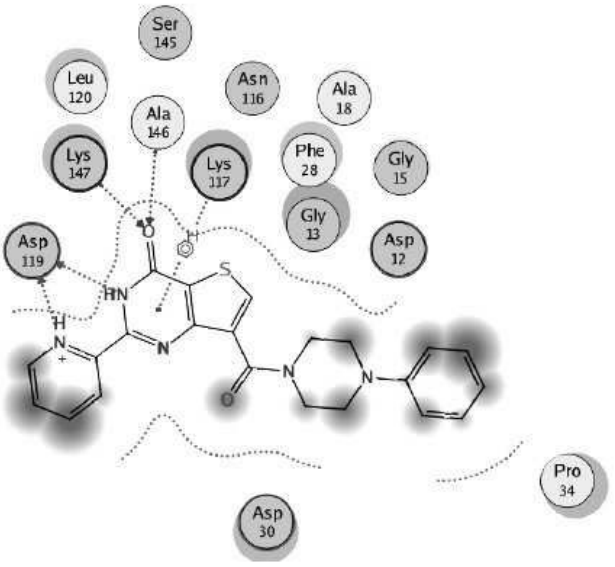
[4291] 다양한 문헌, 예컨대, 특허, 특허 출원 및 간행물이 본 명세서에 언급되며, 이들의 개시 내용은 전문이 본 명세서에 참고로 포함된다.

도면

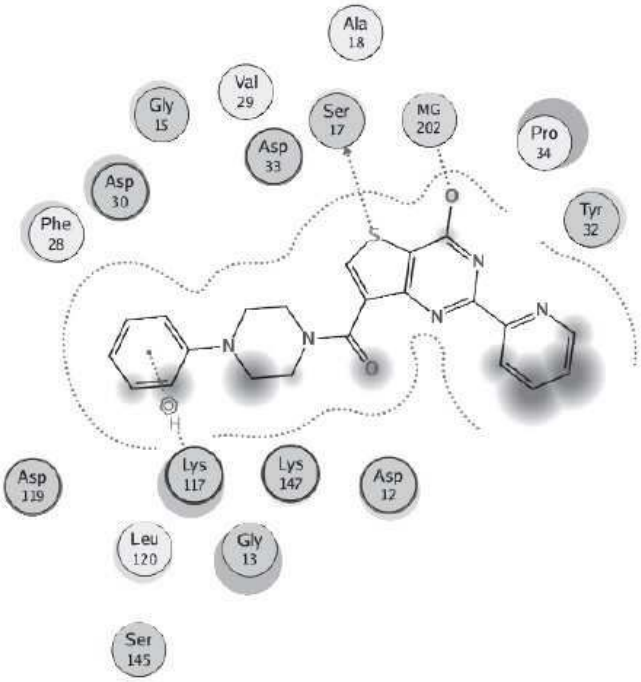
도면1



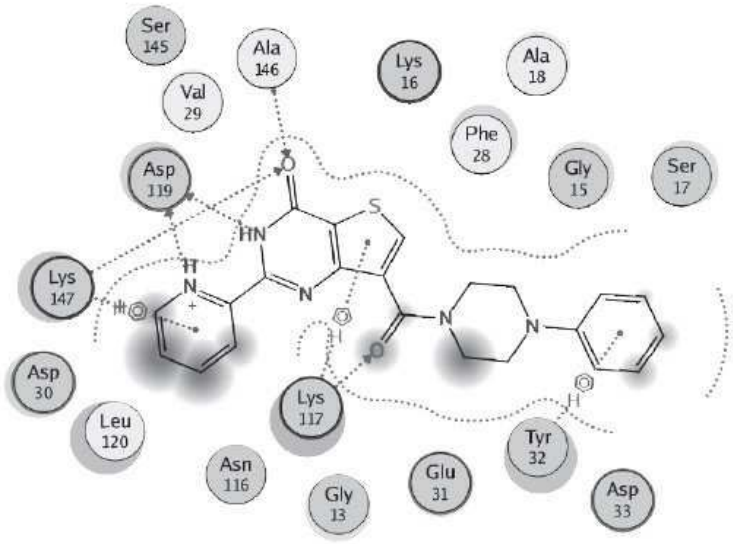
도면2


Ser
145
Leu
120
Asn
116
Ala
18
Ala
146
Lys
147
Lys
117
Phe
28
Gly
15
Gly
13
Asp
119
Asp
12
Pro
34
Asp
30

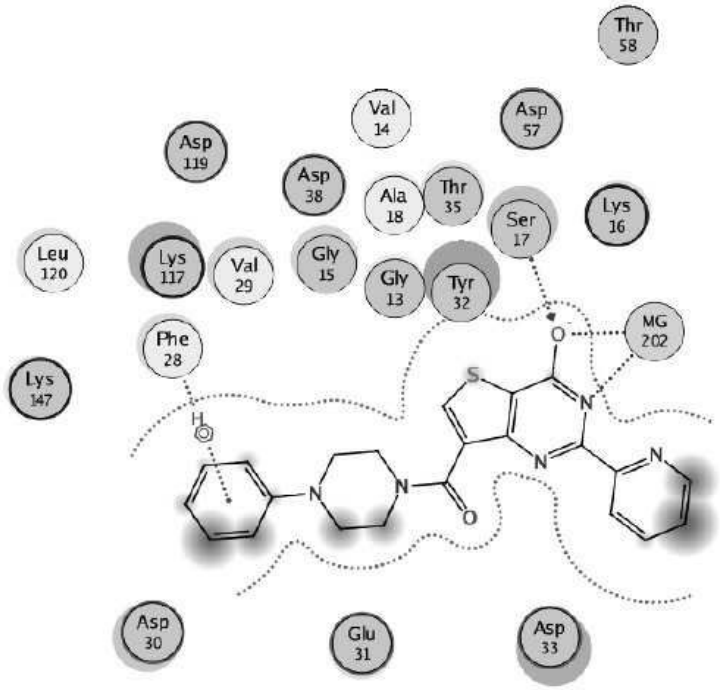
도면3


Ala
18
Val
29
Gly
15
Ser
17
MG
202
Pro
34
Asp
33
Asp
30
Tyr
32
Phe
28
Asp
119
Lys
117
Lys
147
Asp
12
Leu
120
Gly
13
Ser
145

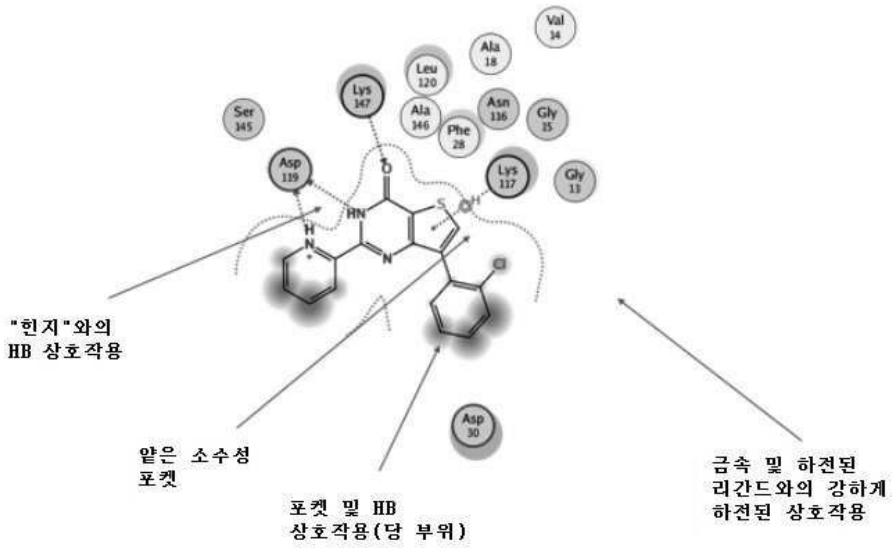
도면4


Ser 145
Ala 146
Lys 16
Ala 18
Val 29
Phe 28
Gly 15
Ser 17
Asp 119
Lys 147
Asp 30
Leu 120
Lys 117
Asn 116
Gly 13
Glu 31
Tyr 32
Asp 33

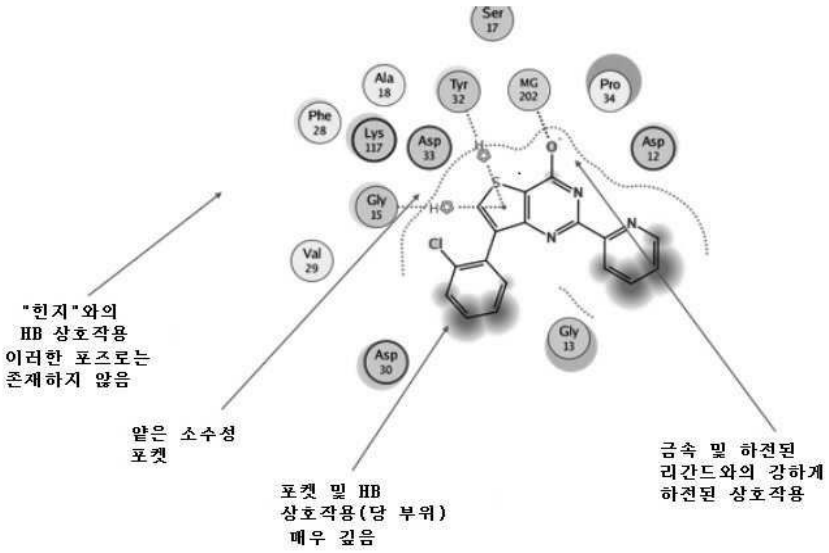
도면5


Thr 58
Val 14
Asp 57
Asp 119
Asp 38
Ala 18
Thr 35
Ser 17
Lys 16
Leu 120
Lys 117
Val 29
Gly 15
Gly 13
Tyr 32
MG 202
Phe 28
Lys 147
Asp 30
Glu 31
Asp 33

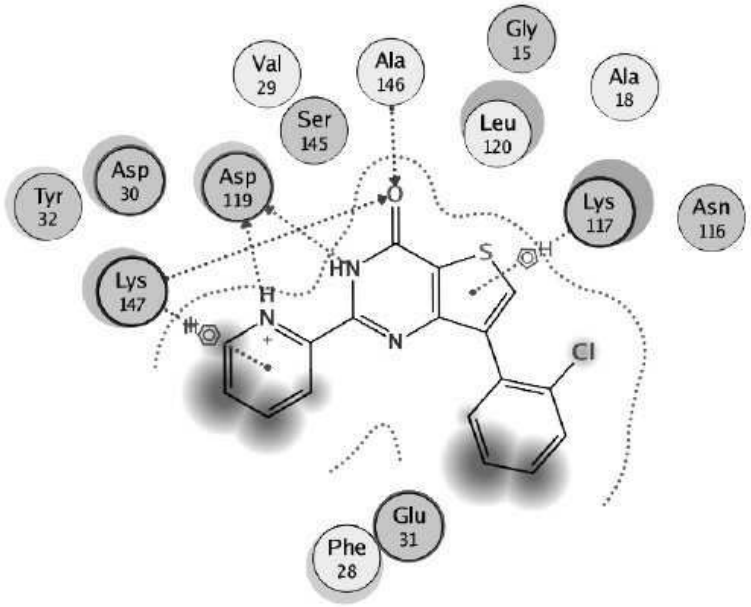
도면6


Val 14
Ala 18
Leu 120
Lys 147
Ser 145
Ala 146
Asn 116
Gly 15
Phe 28
Asp 119
Lys 117
Gly 13
Asp 30
"힌지"와의
HB 상호작용
얕은 소수성
포켓
포켓 및 HB
상호작용(당 부위)
금속 및 하전된
리간드와의 강하게
하전된 상호작용

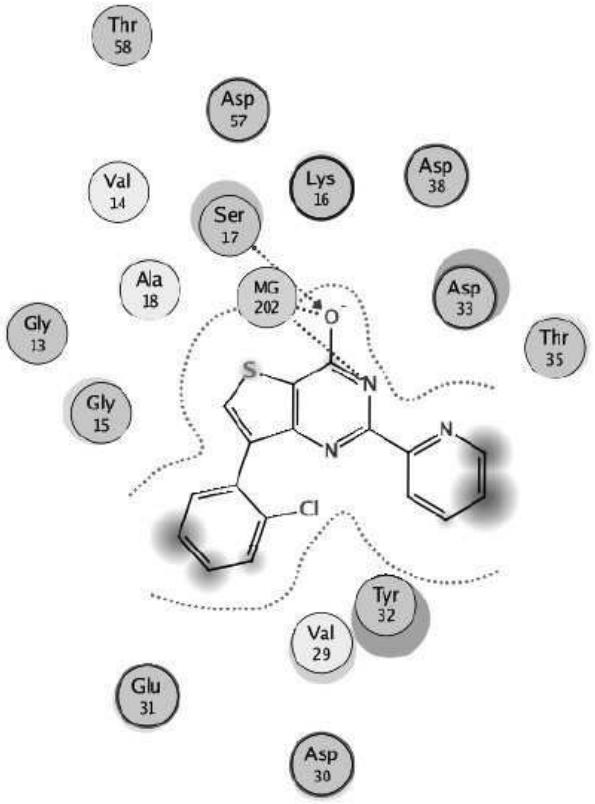
도면7


Ser 17
Ala 18
Tyr 32
MG 202
Pro 34
Phe 28
Lys 117
Asp 33
Asp 12
Gly 15
Val 29
Asp 30
Gly 13
"힌지"와의
HB 상호작용
이러한 포즈로는
존재하지 않음
얕은 소수성
포켓
포켓 및 HB
상호작용(당 부위)
매우 깊음
금속 및 하전된
리간드와의 강하게
하전된 상호작용

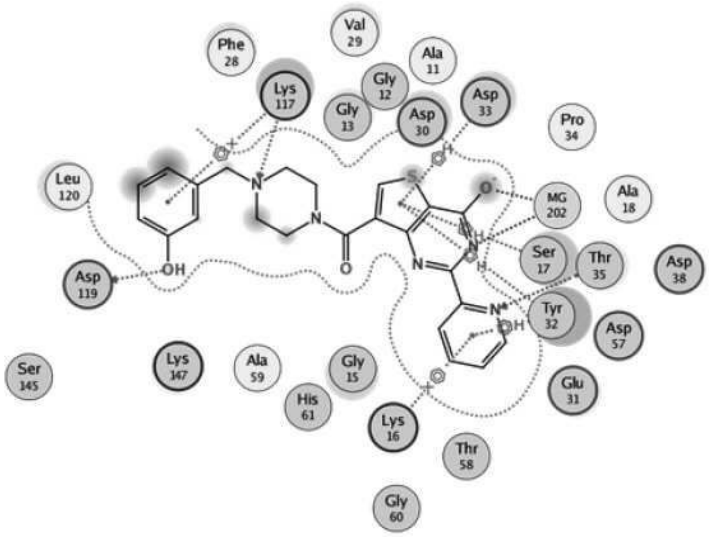
도면8


Gly
15
Val
29
Ala
146
Ala
18
Ser
145
Leu
120
Asp
30
Asp
119
Tyr
32
Lys
117
Asn
116
Lys
147
HN
S
H
N
N
Cl
Glu
31
Phe
28

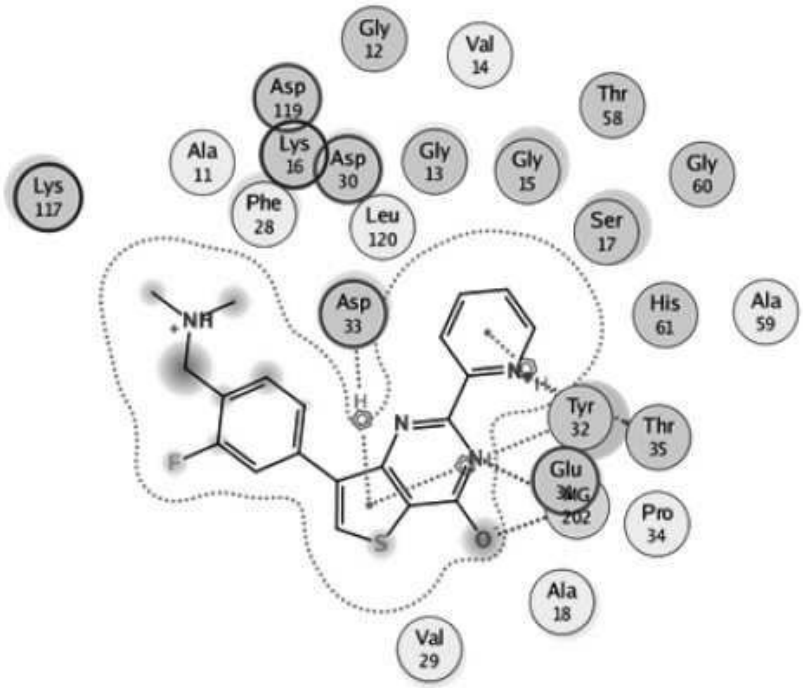
도면9


Thr
58
Asp
57
Val
14
Lys
16
Asp
38
Ser
17
Ala
18
MG
202
Asp
33
Gly
13
Thr
35
Gly
15
S
N
N
N
Cl
Tyr
32
Val
29
Glu
31
Asp
30

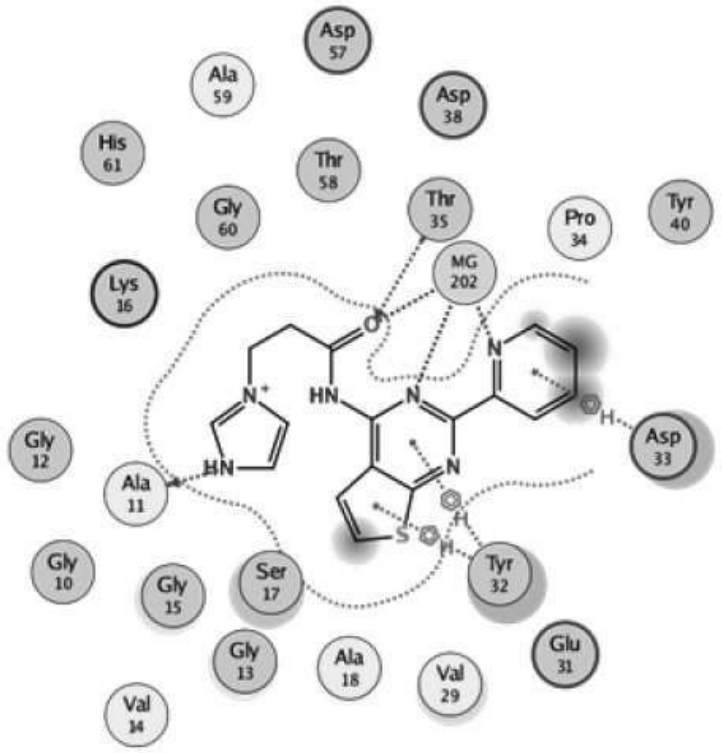
도면10


Phe 28
Val 29
Ala 11
Gly 12
Lys 117
Gly 13
Asp 30
Asp 33
Pro 34
Leu 120
MG 202
Ala 18
Ser 17
Thr 35
Asp 38
Asp 119
Tyr 32
Asp 57
Ser 145
Lys 147
Ala 59
Gly 15
Glu 31
His 61
Lys 16
Thr 58
Gly 60

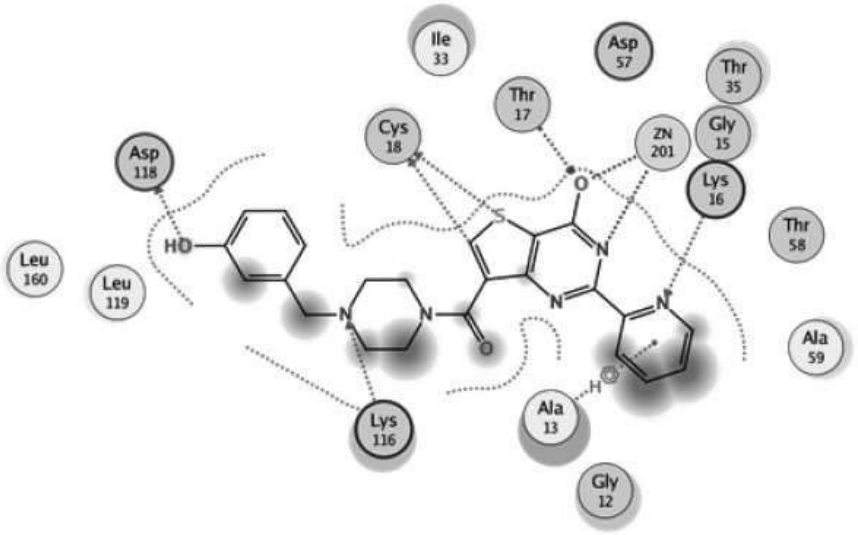
도면11


Gly 12
Val 14
Asp 119
Thr 58
Ala 11
Lys 16
Asp 30
Gly 13
Gly 15
Gly 60
Lys 117
Phe 28
Leu 120
Ser 17
Asp 33
His 61
Ala 59
Tyr 32
Thr 35
Glu 31
MG 202
Pro 34
Ala 18
Val 29

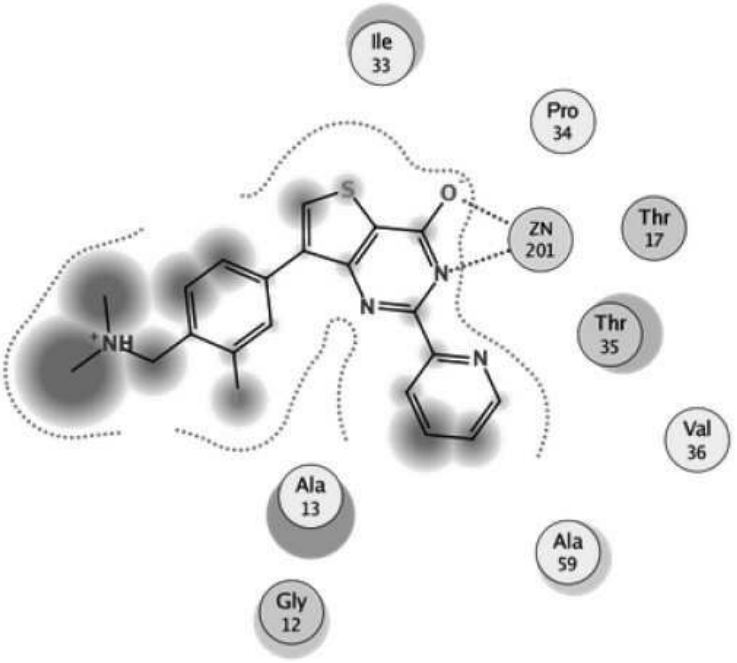
도면12


Asp 57
Ala 59
Asp 38
His 61
Thr 58
Gly 60
Thr 35
Pro 34
Tyr 40
MG 202
Lys 16
Gly 12
Ala 11
Asp 33
Gly 10
Gly 15
Ser 17
Tyr 32
Gly 13
Ala 18
Val 29
Glu 31
Val 14

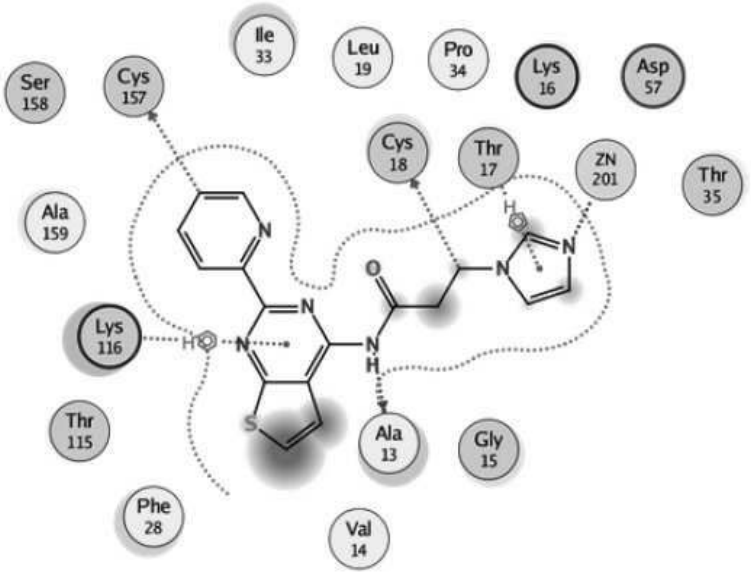
도면13


Ile 33
Asp 57
Thr 35
Thr 17
Cys 18
ZN 201
Gly 15
Asp 118
Lys 16
Thr 58
Leu 160
Leu 119
Ala 59
Lys 116
Ala 13
Gly 12

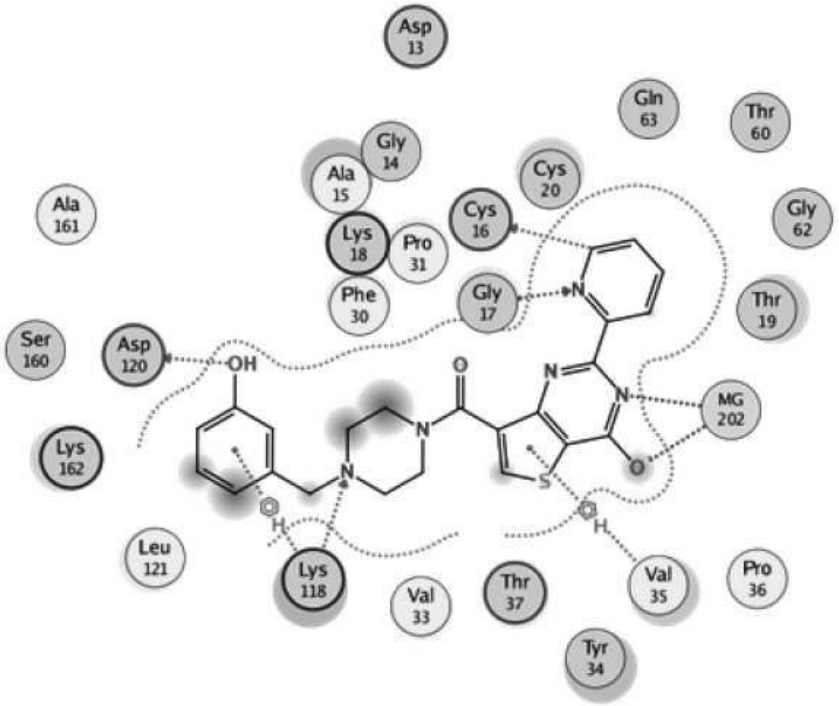
도면14


Ile
33
Pro
34
ZN
201
Thr
17
Thr
35
Val
36
Ala
13
Ala
59
Gly
12

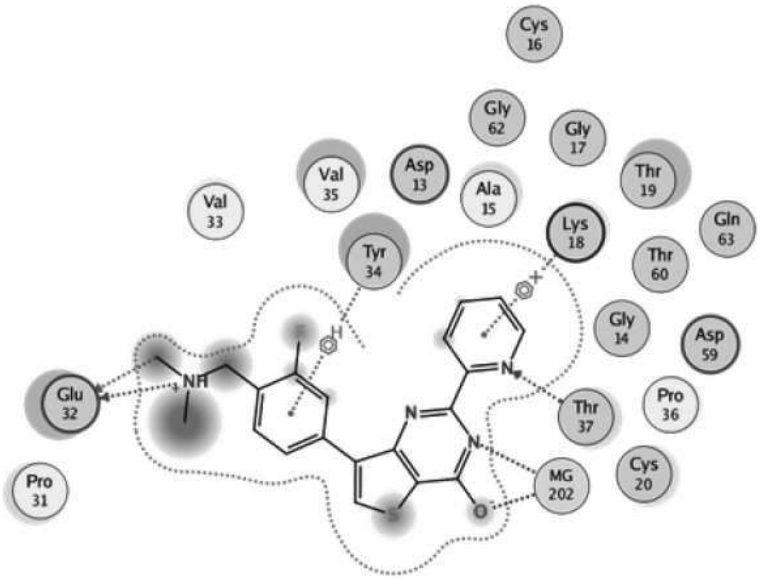
도면15


Ile
33
Leu
19
Pro
34
Lys
16
Asp
57
Ser
158
Cys
157
Cys
18
Thr
17
ZN
201
Thr
35
Ala
159
Lys
116
Thr
115
Ala
13
Gly
15
Phe
28
Val
14

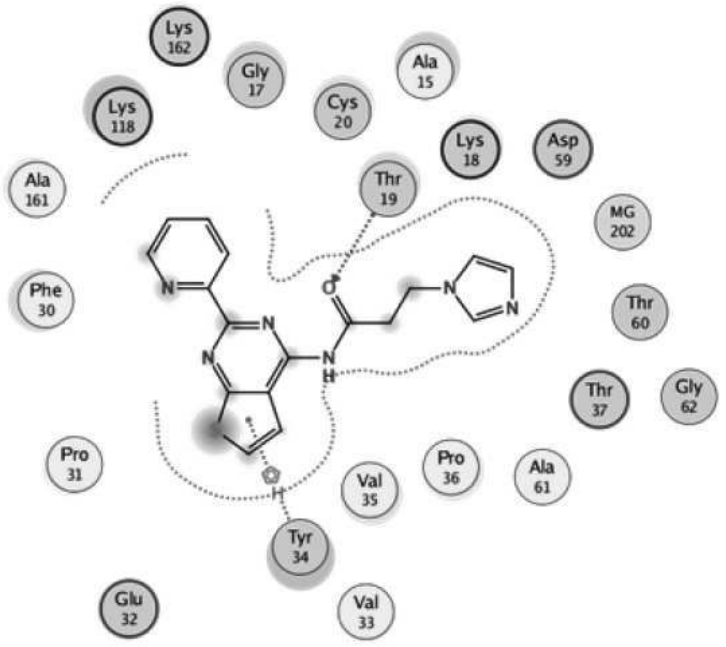
도면16


Asp 13
Gln 63
Thr 60
Gly 14
Ala 15
Cys 20
Ala 161
Cys 16
Gly 62
Lys 18
Pro 31
Phe 30
Gly 17
Thr 19
Ser 160
Asp 120
OH
O
N
N
N
MG 202
Lys 162
N
S
O
H
H
Leu 121
Lys 118
Val 33
Thr 37
Val 35
Pro 36
Tyr 34

도면17


Cys 16
Gly 62
Gly 17
Thr 19
Val 35
Asp 13
Ala 15
Val 33
Lys 18
Gln 63
Tyr 34
Thr 60
Gly 14
Asp 59
NH
Glu 32
Thr 37
Pro 36
Pro 31
MG 202
Cys 20
N
N
N
S
O
H

도면18


Lys 162
Gly 17
Ala 15
Lys 118
Cys 20
Lys 18
Asp 59
Ala 161
Thr 19
MG 202
Phe 30
Thr 60
Thr 37
Gly 62
Pro 31
Pro 36
Ala 61
Val 35
Tyr 34
Glu 32
Val 33